

ACADÉMIE DE MONTPELLIER

UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES DU LANGUEDOC

**SYNTHÈSE ET ÉTUDE PHYSICOCHIMIQUE
DES HYDROXY-4 PYRAZOLIDINES,
PYRAZOLINES-3 ET PYRAZOLIUMS**

THESE

présentée à l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc
pour obtenir le grade de Docteur-Ingénieur
(Mention : CHIMIE ORGANIQUE)

par

Eugène HENRY

Maître ès Sciences

Ingénieur E.N.S.C.M.

Soutenue le 19 juin 1973 devant la Commission d'Examen

JURY :	M.M. R. JACQUIER,	Président
	L. GIRAL,	} Assesseurs
	Y. PIETRASANTA	

ACADÉMIE DE MONTPELLIER
UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES DU LANGUEDOC

**SYNTHESE ET ETUDE PHYSICOCHIMIQUE
DES HYDROXY-4 PYRAZOLIDINES,
PYRAZOLINES-3 ET PYRAZOLIUMS**

THESE

présentée à l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc
pour obtenir le grade de Docteur-Ingénieur
(Mention : CHIMIE ORGANIQUE)

par

Eugène HENRY

Maître ès Sciences

Ingénieur E.N.S.C.M.

Soutenue le 19 juin 1973 devant la Commission d'Examen

JURY : M.M. R. JACQUIER, Président

L. GIRAL,
Y. PIETRASANTA } Assesseurs

ACADEMIE DE MONTPELLIER
UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DU LITTORAL

SYNTHESE ET ETUDE PHYSICOCHIMIQUE
DES HYDROXY-1-PYRAZOLINES
PYRAZOLINES-3 ET PYRAZOLINES

THESE

Présentée à l'Université des Sciences et Techniques du Littoral
pour obtenir le grade de Docteur en Sciences
par M. Eugène HENRY



Eugène HENRY
Né le 10 Mars 1905
à Montpellier (Hérault)

Soutenue le 10 Juin 1932 devant le Jury composé de Messieurs :

M. A. ALBERT
M. L. GUY
M. J. B. B. B.

LISTE DES PROFESSEURS
DE L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES
DU LANGUEDOC

PRESIDENT : J. ROUZAUD.

Vice-Présidents : B. CHARLES, G. SAUMADE.

Doyens honoraires de l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc :

P. MATHIAS
B. CHARLES
A. CASADEVALL

Professeurs honoraires de l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc

R. JACQUES	G. DENIZOT	M. MOUSSERON
M. CASTERAS	J. GRANIER	P. CHATELAIN
E. CARRIERE	Ch. BOUHET	A.M. VERGNOUX
E. TURRIERE	J. MOTTE	
C. CAUQUIL	J. SALVINIEN	

Secrétaire Général : E. SIAU

Professeurs titulaires :

M. J.P. ROIG	Physique
Mlle O. TUZET	Zoologie
M. G. COUCHET	Mécanique supérieure
M. J. AVIAS	Géologie
M. P. VIELES	Chimie
M. R. MAURY (I.P.A.)	Droit
M. E. KAHANE	Chimie biologique
M. J.J. MOREAU	Mécanique rationnelle
M. B. CHARLES	Mathématiques pures
M. R. JOUTY	Physique
M. R. LEGENDRE	Zoologie
M. I. ASSENMACHER	Physiologie animale
M. B. PISTOULET	Physique
M. Ch. ROUMIEU	Analyse supérieure
M. J. ROBIN	Physique

Digitized by the Internet Archive
in 2026

M.	A. POTIER	Chimie minérale
M.	R. LAFONT	Physique
M.	R. JACQUIER	Chimie
M.	J. FALGUEIRETTES	Minéralogie
M.	J. REGNIER	Chimie
Mme	J. CHARLES	Mathématiques
M.	P. CAILLON	Physique
M.	J. ROUZAUD	Chimie
M.	Ch. SAUVAGE	Botanique
M.	H. CHRISTOL (E.N.S.I.)	Chimie
Mme	G. VERNET	Biologie animale
M.	L. CECCHI	Physique
M.	H. ANDRILLAT	Astronomie
M.	M. SAVELLI	Physique
M.	M. MATTAUER	Géologie
M.	L. EUZET	Zoologie
M.	C. DELOUPY	Physique
M.	L. GRAMBAST	Botanique
M.	A. BONNET	Botanique
M.	G. LAMATY	Chimie
M.	R. MARTY	Psychophysiologie
Mme	S. ROBIN	Physique
M.	R. CORRIU (I.U.T.)	Chimie
Mme	N. PARIS	Physiologie végétale
M.	J. ZARZYCKI	Sciences des Matériaux (Physique du solide)
M.	S. GROMB	Chimie Physique
M.	F. SCHUE	Chimie organique
M.	M. MAURIN	Chimie minérale
M.	P. SABATIER	Mathématiques
M.	L. THALER	Paléontologie

Professeurs sans chaire :

M.	G. TOURNE	Chimie
M.	J. REMY	Géologie
M.	P. DEMANGEON	Géologie

M.	E. GROUBERT	Physique
Mme	H. GUASTALLA	Biologie physicochimique
M.	R. LENEL	Biologie animale
M.	P. PROUST	Géologie
M.	A. BASSOMPIERRE	Physique
M.	N. ROBY	Mathématiques
M.	R. GAUFRES	Chimie
M.	J. PARIS	Zoologie
M.	G. BOUGNOT	Physique
M.	M. ROUZEYRE	Physique
M.	P. MOLINO	Mathématiques
M.	J. LEGRAND	Physiologie animale
M.	R. JONARD	Botanique
M.	R. CANO (I.U.T.)	Mesures physiques
M.	J.P. FILLARD (I.U.T. NIMES)	Génie électrique
M.	J.M. MORETTI	Biochimie
M.	J.L. IMBACH	Chimie
M.	H. MATHIEU	E.E.A. Electronique
M.	C. DURANTE	Automatique

Professeurs associés :

M.	E. AKUTOWICZ	Mathématiques
M.	A. MICALI	Mathématiques
M.	C. VAGO	Biologie animale
M.	L. DAUZIER	Physiologie animale
M.	Y. CORMARY	Sciences et Techniques de l'eau (Hydrologie)

Maîtres de conférences :

M.	G. LOUPIAS	Mathématiques
M.	Ch. CASTAING	Mathématiques
M.	J.D. BAYLE	Physiologie animale
M.	R. HAKIM	Mathématiques
Mme	M. HAKIM	Mathématiques

M. F. HALLE	Biologie végétale
M. G. MASCHERPA	Chimie
M. F. LAPSCHER	Mathématiques
M. J. GARCIA (I.U.T.)	Génie mécanique
M. M. DENIZOT	Biologie végétale
M. B. BRUN	Chimie physique
M. L. GIRAL	Chimie organique
M. L. LASSABATERE (I.U.T.)	Mesures physiques
M. C. GOUT	Physique
M. J.P. TRILLES (I.U.T.)	Biologie-appliquée
M. G. LECOY (I.U.T.)	Génie électrique
M. G. BORDURE (I.U.T.)	Génie électrique
M. Y. PIETRASANTA (E.N.S.I.)	Chimie appliquée
M. M. AMANIEU (Sciences et Techniques)	Hydrologie et mariculture
M. J. CROUZET (Sciences et Techniques)	Biochimie appliquée
M. A. COMMEYRAS	Chimie organique
M. J.L. ROBERT (I.U.T. NIMES)	Génie électrique
M. P. LOUIS	Géophysique appliquée
Mlle M. LEVY (I.U.T.)	Chimie
M. J. LAGARRIGUE (I.U.T.)	Biologie appliquée
M. Cl. DROGUE (Sciences et Techniques)	Hydrogéologie
M. P. GENESTE (E.N.S.I.)	Chimie physique appliquée
M. J. CHEFTEL (Sciences et Techniques)	Biochimie appliquée à l'alimentation
M. M. AVEROUS (I.U.T. NIMES)	Génie électrique
M. B. LEMAIRE (Sciences et Techniques)	Mathématiques appliquées Informatique
M. M. VALADIER	Mathématiques
M. O. MAISONNEUVE (I.U.T.)	Informatique
M. P. DELORD	Physique
M. M. GODRON	Ecologie végétale

Maîtres de Conférences associés :

M. C. MAURIN	Biologie animale
M. P. JOUANNA (I.U.T.)	Génie Civil.

Chargés d'enseignement :

M.	M. LEFRANC	Mathématiques
M.	Y. ESCOUFFIER (I.U.T.)	Informatique
M.	B. FILLIATRE	Informatique
M.	Y. CESARI (I.U.T.)	Informatique
M.	P. BESANCON	Physiologie de la nutrition appliquée à l'alimentation
M.	R. BENAÏM	Génie chimique et traitement des eaux

Chargés des fonctions de Maître de Conférences :

M. G. SAUMADE (I.U.T.)

Chargés de cours :

M. J. GUIN (I.P.A.)
M. Cl. PEROCHON (I.U.T.)
M. M. MOUTON (I.U.T.).

A ma femme,

A mes parents,

A tous les miens.

A mon Maître,
Monsieur le Professeur JACQUIER,
Professeur à l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc.

A Monsieur GIRAL,
Maître de Conférences à l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc.

A Monsieur PIETRASANTA,
Maître de Conférences à l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc.

A V A N T - P R O P O S

Avant d'exposer ce travail, je tiens tout d'abord à remercier Monsieur le Professeur JACQUIER de l'honneur qu'il me fit en m'acceptant dans son laboratoire. Son exceptionnelle érudition, son dynamisme scientifique, son sens de l'efficacité resteront pour moi un exemple.

Je remercie vivement Monsieur le Professeur GIRAL pour l'honneur qu'il me fait de siéger à ce jury.

Je remercie également Monsieur le Professeur PIETRASANTA pour l'amabilité dont il a toujours fait preuve à mon égard et pour avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur TARRAGO, Chargé de recherche au C.N.R.S., a suivi et guidé ce travail tout au long de sa réalisation. Qu'il me soit permis de lui témoigner ici ma profonde gratitude pour l'aide constante qu'il m'a prodiguée.

J'exprime ma plus sincère reconnaissance à Monsieur ELGUERO, Maître de Recherche au C.N.R.S., pour la particulière attention qu'il m'a toujours témoignée.

Ma sympathie va à tous mes camarades de laboratoire dont l'amitié a rendu ce travail plus agréable.

TABLE DES MATIERES

	Page
INTRODUCTION	2
1ère PARTIE : SYNTHÈSE ET ETUDE PHYSICOCHIMIQUE DES HYDROXY-4 PYRAZOLIDINES, PYRAZOLINES-3 ET PYRAZOLIUMS	4
1er Chapitre : Synthèse des β chloroépoxydes et des hydroxy-4 pyrazolidines.....	5
2ème Chapitre : Synthèse des hydroxy-4 pyrazoliums et des pyrazolidones-4.....	37
Partie expérimentale	81
2ème PARTIE : ACTION DES HYDRAZINO-2 PYRIMIDINES SUR LES COMPOSES CARBONYLES	103
Partie expérimentale	138
CONCLUSION	152

I N T R O D U C T I O N

Le présent travail fait partie d'un ensemble de recherches effectuées dans le laboratoire de Monsieur le Professeur JACQUIER sur la synthèse et les propriétés physicochimiques d'hétérocycles azotés, notamment les azoles.

Dans une première partie, nous nous sommes attachés à la préparation de pyrazolidones-4, composés pratiquement inconnus jusqu'à ce jour. Des chercheurs de notre laboratoire (1) avaient sans succès envisagé différentes voies de synthèse de ces dérivés.

- a) Oxydation par le bichromate de sodium, en milieu acide sulfurique, de la diméthyl-1,2 hydroxy-4 pyrazolidine.
- b) hydrolyse de la diméthyl-1,2 éthylène dioxy-4,4 pyrazolidine.
- c) Condensation directe des cétones $\alpha\alpha'$ dihalogénées avec les hydrazines.

Devant les échecs rencontrés par ces auteurs, il nous a semblé intéressant d'atteindre les pyrazolidones-4 par deux autres voies de synthèse.

Tout d'abord, nous envisagerons l'oxydation des hydroxy-4 pyrazolidines par divers agents oxydants : carbonate d'argent, bichromate de sodium. Dans une première étape, nous nous attacherons à la synthèse des hydroxy-4 pyrazolidines par action des hydrazines NN' disubstituées sur les β chloro-époxydes. Cette réaction, bien que déjà connue (4) n'a été effectuée qu'avec l'épichlorhydrine. Nous l'avons généralisée à des β chloroépoxydes substitués. Ceci nécessitera une étude stéréochimique de la réaction.

L'autre voie de synthèse que nous envisagerons consistera en l'action des époxycétones sur les hydrazines NN' disubstituées, réaction devant nous conduire directement aux pyrazolidones-4. Comme nous le montrerons ultérieurement, cette réaction s'est avérée plus complexe et nous a permis

de synthétiser des composés anhydrohydroxy-4 pyrazoliums. Ces dérivés représentant le degré d'oxydation supérieur de la pyrazolidone-4 recherchée, nous avons envisagé leur réduction ou celle de leurs chlorhydrates par LiAlH_4 .

Ces composés n'ayant jamais été obtenus jusqu'à présent, nous nous sommes également intéressés à leur réactivité.

Si des études effectuées dans le laboratoire ont permis d'améliorer l'obtention de dérivés indoliques ou pyrroliques, il nous a semblé intéressant d'approfondir le mécanisme de la réaction de Fischer et pour cela, nous avons envisagé une méthode pouvant conduire aux intermédiaires de cette réaction. Nous avons donc abordé, dans une deuxième partie, l'étude de la condensation des hydrazino-2 pyrimidines sur les composés carbonylés. S'il est connu que les hydrazino-2 pyridines réagissent sur les composés carbonylés pour conduire dans une première étape aux hydrazones correspondantes, ces dernières se cyclisant ensuite par une réaction de Fischer, il est à prévoir que dans le cas des hydrazino-2 pyrimidines, la présence de l'azote en -3 au lieu de C-H dans la pyridine orientera différemment la réaction et pourra permettre d'isoler les intermédiaires réactionnels.

Ière PARTIE

SYNTHÈSE ET ÉTUDE PHYSICOCHIMIQUE

DES HYDROXY-4 PYRAZOLIDINES, PYRAZOLINES-3 ET PYRAZOLIUMS

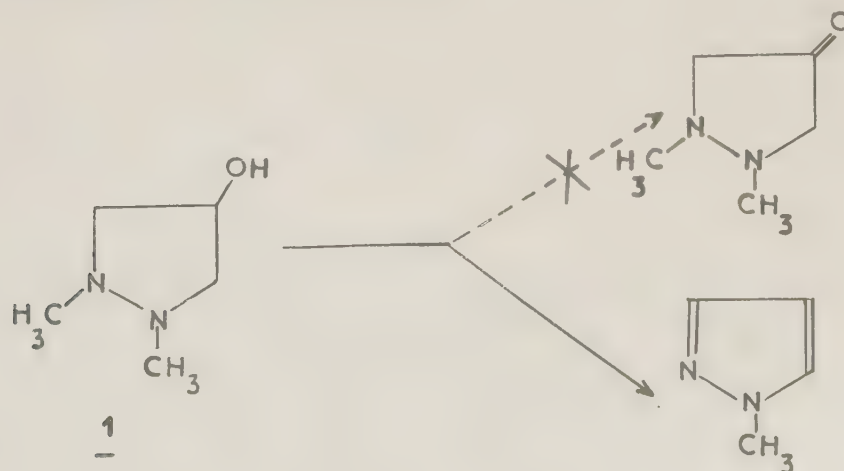
1^{er} CHAPITRE

SYNTHÈSE DES β CHLORO-EPOXYDES
ET DES HYDROXY-4 PYRAZOLIDINES

Durant ces dernières années, la chimie des hétérocycles azotés et surtout celle dérivant du noyau pyrazolique, a connu un grand développement. De nombreuses études ont été effectuées tant sur les pyrazolones-3 et -5 que sur les pyrazolidones. Cependant, il est à noter une lacune totale en ce qui concerne l'étude et la synthèse des pyrazolidones-4. En effet, aucun dérivé de ce type n'a été jusqu'à présent préparé. Il nous a semblé intéressant d'orienter notre travail vers l'obtention de ces dérivés.

Notons toutefois que ce problème avait déjà été abordé sans succès par des chercheurs de notre laboratoire (1) ; et parmi les différentes voies de synthèse envisagées, nous en rappellerons les principales.

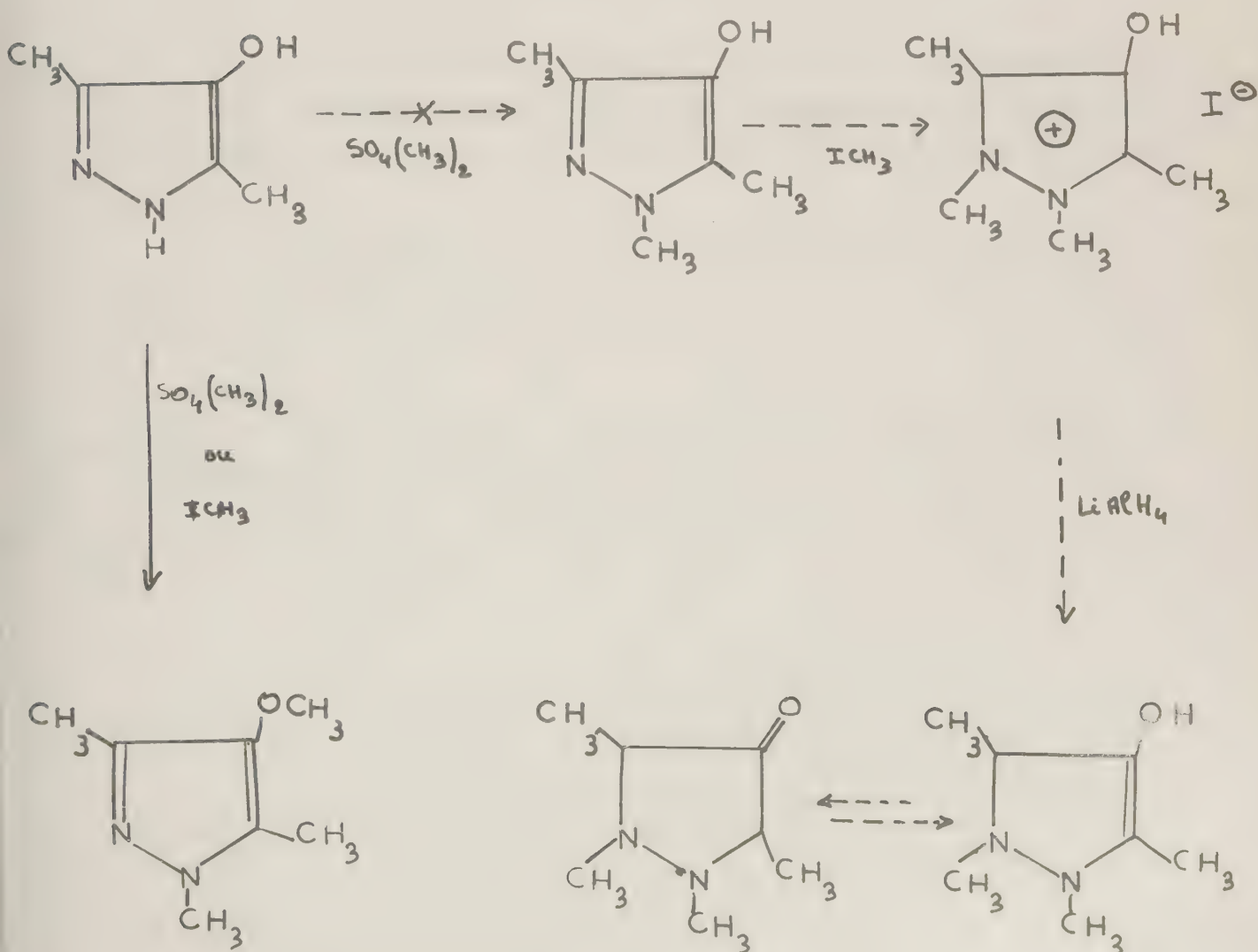
a) Par oxydation de la diméthyl-1,2 hydroxy-4 pyrazolidine 1 par le bichromate de sodium en milieu acide sulfurique, la réaction ne conduit pas à la diméthyl-1,2 pyrazolidone-4 mais au N-méthyl pyrazole. En effet, le spectre R.M.N. du mélange réactionnel brut dans le deutério-chloroforme montre l'absence de N-CH₃ pouvant appartenir à un cycle saturé. De plus, l'addition de D₂O dans la solution ne montre aucune altération du spectre R.M.N., ce qui est en accord avec la formule proposée, avec en particulier, l'absence de groupe hydroxyle.



b) A partir du diméthyl-3,5 hydroxy-4 pyrazole.

La méthode envisagée consiste en une N-méthylation en -1 suivie d'une quaternarisation par ICH_3 sur l'azote sp_2 , puis réduction conduisant à la tétraméthyl-1,2,3,5 hydroxy-4 pyrazoline, forme énolique de la tétraméthyl-1,2,3,5 pyrazolidone-4.

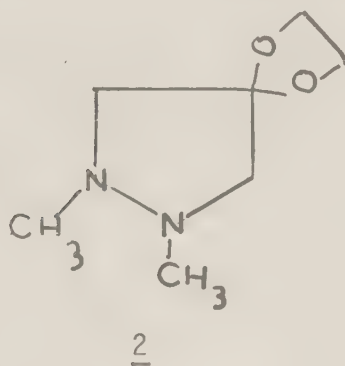
Deux essais de méthylation sont tentés : l'un par un large excès d'iodure de méthyle, à chaud, en tube scellé, en l'absence de tout autre solvant ; et l'autre par le sulfate de méthyle en solution alcaline. Dans les deux cas, quatre fractions sont séparées. A l'une des fractions il est attribué la structure triméthyl 1,3,5 méthoxy-4 pyrazole, les autres fractions ne pouvant être identifiées.



Produits non identifiés

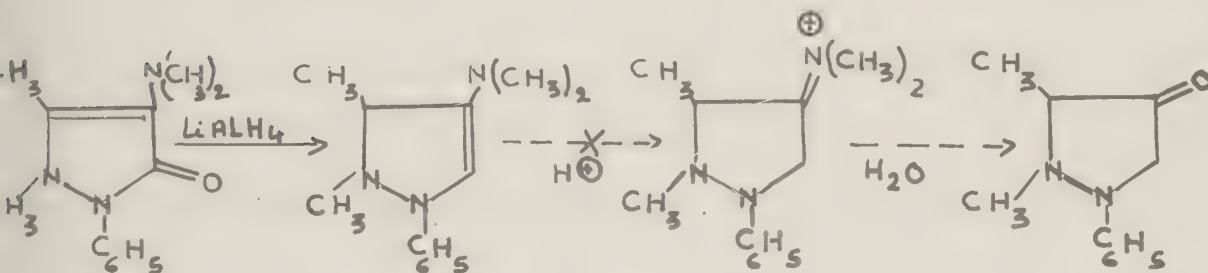
c) Par hydrolyse de la diméthyl-1,2 éthylènedioxy-4,4 pyrazoline 2, elle-même obtenue par alcoylation de la diméthyl 1-2 hydrazine avec l'éthylènedioxy-2,2 dibromo-1,3 propane, la réaction ne conduit pas à la diméthyl-1,2 pyrazolidone-4.

Si les auteurs ont obtenu le diacétal 2, ils n'ont pu l'hydrolyser.



d) Par hydrolyse du groupe diméthyliminium de la phényl-1 diméthyl-2,3 diméthyliminium-4 pyrazolidine, elle-même obtenue par réduction du pyramidon, la réaction ne conduit pas à la phényl-1 diméthyl-2,3 pyrazolidone-4.

Si les auteurs ont réduit le pyramidon, l'hydrolyse devait conduire à un échec.



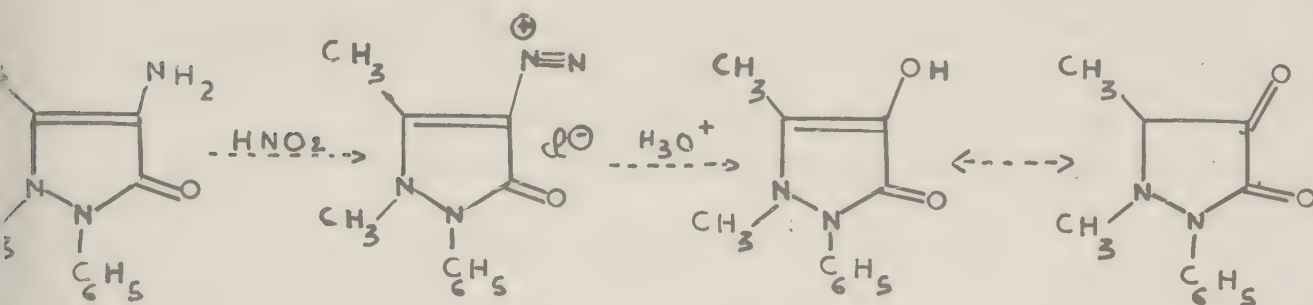
e) La condensation directe des cétones α et α' dihalogénées avec des hydrazines n'a pas conduit à la pyrazolidone-4.

Les auteurs obtiennent un mélange de produits non identifiés.

f) Par réduction de la phényl-1 diméthyl 2,3 pyrazolidine dione-4,5, elle-même obtenue par hydrolyse du chlorure de diazonium de l'antipyrine, la réaction ne conduit pas à la phényl-1 diméthyl 2,3 pyrazolidone-4.

La préparation du chlorure de diazonium à partir de l' amino-4 antipyrine par l'acide nitreux devait échouer.

MORGAN et REILLEY avaient préparé ce chlorure de diazonium par diazotation de l' amino-4 antipyrine par le nitrite d'éthyle, en milieu acide chlorhydrique (3). Mais des difficultés expérimentales devaient obliger les auteurs à renoncer à cette méthode.



Devant les échecs rencontrés par les auteurs, en particulier l'hydrolyse de l'éthylènedioxy 4-4 pyrazolidine, il nous a semblé intéressant d'atteindre ce type de structure par deux autres voies.

- 1) Oxydation des hydroxy-4 pyrazolidines N,N' disubstituées.
- 2) Synthèse directe à partir des époxycétones.

I - ETUDE DES HYDROXY-4 PYRAZOLIDINES :

Très peu de composés analogues ont été décrits jusqu'à présent. Cependant, il est à noter le travail de KORNETT (4) qui traitait différentes hydrazines NN' disubstituées par l'épichlorhydrine, dans l'éther à température ambiante. Après une semaine il obtenait les 1-2 dialkyl, hydroxy-4 pyrazolidines correspondantes avec des rendements variant de 30 à 55 %.

Cet auteur utilisait un rapport moléculaire 1,5/1 d'hydrazine

disubstituée et d'épichlorhydrine, 1/2 mole d'hydrazine servant à fixer une mole d'acide chlorhydrique libérée au cours de la réaction.

KORNETT formulait deux mécanismes :

1) Premier mécanisme :

a) Attaque du doublet de l'atome d'azote de l'hydrazine sur le carbone primaire du noyau oxirane pour donner l'ion dipolaire 1.

b) Déplacement de l'ion chlorure par l'anion O^- avec régénération simultanée du noyau à 3 atomes 2.

c) Transfert du proton de 2 vers une deuxième molécule d'hydrazine pour donner le chlorhydrate 3 et l'intermédiaire 4.

d) Attaque du doublet du second atome d'azote sur le carbone primaire du noyau à 3 atomes avec formation de la pyrazolidine 5.

e) Transfert protonique pour donner 6.

2) Deuxième mécanisme :

Attaque du doublet de l'atome d'azote de l'hydrazine sur le carbone portant le chlore avec élimination de l'ion chlorure et formation de 2.

Les autres étapes sont identiques à celles décrites par le premier mécanisme.

Nous avons explicité ces divers mécanismes dans le schéma suivant :

1) Etude des β -chloroépoxydes :

Les méthodes usuelles d'obtention des époxydes, décrites dans la littérature, consistent en l'oxydation des liaisons éthyléniques par les péroxydes tels que les acides péroxyacétiques, péroxybenzoïques et monophtalique, ce dernier présentant sur les autres l'avantage d'une plus grande stabilité et l'inconvénient d'une réactivité moindre.

Certains auteurs utilisent également l'eau oxygénée en milieu basique ou l'acide trifluoropéroxyacétique. Dans ce dernier cas cependant, l'époxyde donne des réactions secondaires d'ouverture dues à la forte acidité du milieu, ces réactions nécessitent donc l'emploi de tampons appropriés à chaque espèce particulière d'époxyde (5).

Ces différentes méthodes d'époxydation ne présentent qu'un intérêt limité pour la synthèse des β -chloroépoxydes car les rendements obtenus sont faibles. En outre, ces réactifs réagissent difficilement avec les oléfines possédant un groupe attracteur d'électrons tel que le carbonyle (6,7).

Pour ces raisons, il nous a paru intéressant de rechercher un autre péroxyde plus énergique que l'acide péroxybenzoïque, stable et facile à obtenir. Ces conditions se trouvent réunies avec l'acide p-nitropéroxybenzoïque préparé la première fois par MEDVEDEV et BLOKH (8) et caractérisé par OVERBERGER et CUMMINS (9). Sa réactivité vis-à-vis des oléfines a été testée par LYNCH et PAUSACKER dans une étude cinétique de l'époxydation dans la série stilbénique (10).

VILKAS (11) a utilisé l'acide p nitropéroxybenzoïque pour l'époxydation de divers composés tels que l' α pinène, le limonène, le bornylène avec des rendements variant de 40 % à 75 %.

Nous avons appliqué la méthode décrite par VILKAS (11) pour préparer les β -chloroépoxydes que nous avons réunis dans le tableau I.

Leurs spectres R.M.N. sont donnés dans le tableau II : le solvant étant le deutérochloroforme et les valeurs des déplacements chimiques étant données en unité de δ par rapport au TMS.

TABLEAU I

SYNTHÈSE DES β -CHLOROÉPOXYDES

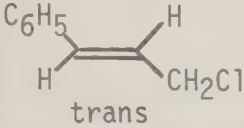
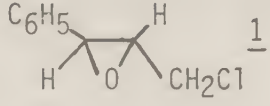
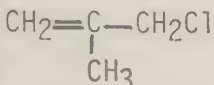
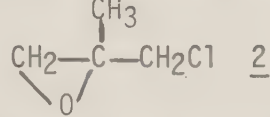
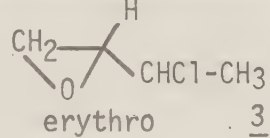
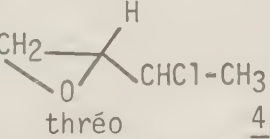
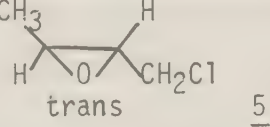
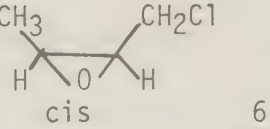
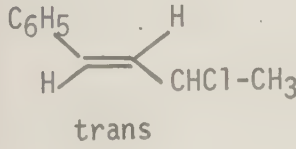
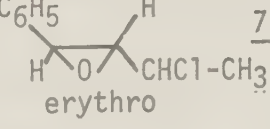
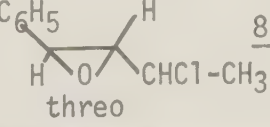
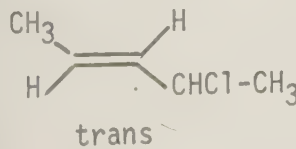
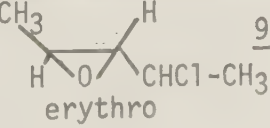
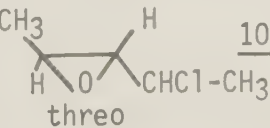
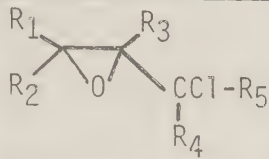
Produit de départ	Époxyde obtenu	Rdt relatif	Rdt global
Chlorure de cinnamyle  trans	 1		72 %
Chloro-1, Me-2, propène-2  CH ₂ =C(CH ₃)-CH ₂ Cl	 2		50 %
Chloro-3, butène-1  CH ₂ =CH-CHCl-CH ₃	 erythro 3  threo 4	30 % 70 %	55 %
Chlorure de crotyle  CH ₃ -CH=CH-CH ₂ Cl 95 % trans + 5 % cis	 trans 5  cis 6	85 % 15 %	70 %
Phényl-1 chloro-3 butène-1  trans	 erythro 7  threo 8	66 % 33 %	75 %
Chloro-3, pentène-2  trans	 erythro 9  threo 10	55 % 45 %	50 %

TABLEAU II

R.M.N. DES β -CHLOROÉPOXYDES

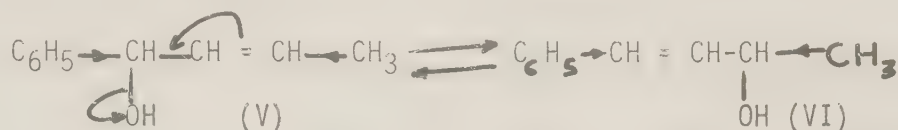
		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
R ₁ =C ₆ H ₅ R ₂ =R ₃ =R ₄ =R ₅ =H	<u>1</u>	7,3 (s)	3,66 (d)	3,20 (m)		3,87 (m)
R ₁ =R ₂ =R ₄ =R ₅ =H R ₃ =CH ₃	<u>2</u>		2,77 (s)	1,43 (d)		3,53 (s)
R ₁ =R ₂ =R ₃ =R ₄ =H R ₅ =CH ₃	erythro <u>3</u>	2,67 (m)	2,83 (m)	3,13 (m)	3,73 (m)	1,62 (d) J = 6,8 Hz
	threo <u>4</u>	2,67 (m)	2,83 (m)	3,13 (m)	3,73 (m)	1,55 (d) J = 6,8 Hz
R ₁ =CH ₃ R ₂ =R ₃ =R ₄ =R ₅ =H	trans <u>5</u>	1,35 (d)		2,97		3,60
	cis <u>6</u>	J = 4,9 Hz		(m)		(m)
R ₁ =C ₆ H ₅ R ₅ =CH ₃ R ₂ =R ₃ =R ₄ =H	erythro <u>7</u>	7,33 (s)	3,77 (m)	3,10 (m)	3,77 (m)	1,55 (d) J = 6 Hz
	threo <u>8</u>	7,33 (s)	3,77 (m)	3,10 (m)	3,77 (m)	1,48 (d) J = 6 Hz
R ₁ =CH ₃ R ₅ =CH ₃ R ₂ =R ₃ =R ₄ =H	erythro <u>9</u>	1,40 (d) J = 4 Hz		2,93 (m)	3,67 (m)	1,62 (d) J = 6 Hz
	threo <u>10</u>	1,37 (d) J = 4 Hz		2,93 (m)	3,83 (m)	1,55 (d) J = 6 Hz

Lorsque des mélanges d'isomères erythro et threo sont obtenus, leur séparation n'a pu être effectuée.

D'autre part, la synthèse du phényl-1, chloro-1, époxy 2-3 butane par cette voie a échoué. En effet, le phényl-1 chloro-1 butène-2 nécessaire pour l'époxydation s'isomérise rapidement en phényl-1, chloro-3 butène-1 selon le schéma suivant :



BARTON (22) prépare l'alcool α phényl- γ méthylallyl (V) et l'isomère l'alcool δ phényl- α méthylallyl (VI). Il montre que l'alcool (V) est facilement et complètement transformé en l'acétate (VI) par chauffage avec l'anhydride acétique.



BURTON (21) montre que l'activation du système anionotrope à 3 carbones :



par le groupement phényle provoque une conversion complète de (I) en (II). Les conditions de l'échange dépendant de la stabilité anionique de X et aussi des propriétés moléculaires du solvant, lesquelles sont directement en relation avec sa constante diélectrique. Le pouvoir migrateur de X est dans l'ordre : $\text{Br} > \text{OAC} ; \text{pNO}_2-\text{COH}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{O} > \text{OH}$

Les résultats décrits dans la littérature rendent donc compte de l'isomérisation que nous avons notée.

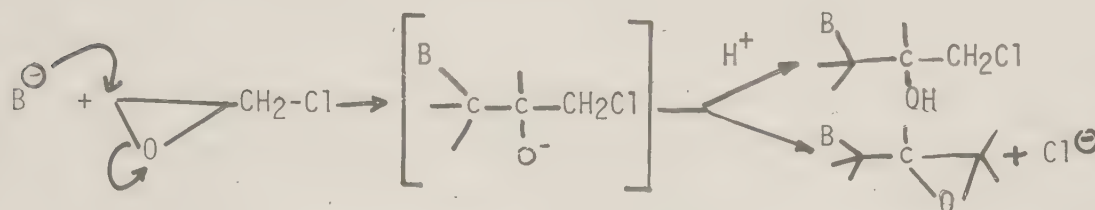
2) Synthèse des hydroxy-4 pyrazolidines :

Avant d'étudier la réaction des β chloroépoxydes vis-à-vis des hydrazines, nous nous pencherons sur le mécanisme de réaction des

chloroépoxydes vis-à-vis des nucléophiles.

a) Mécanisme de réaction des β chloroépoxydes vis-à-vis des nucléophiles :

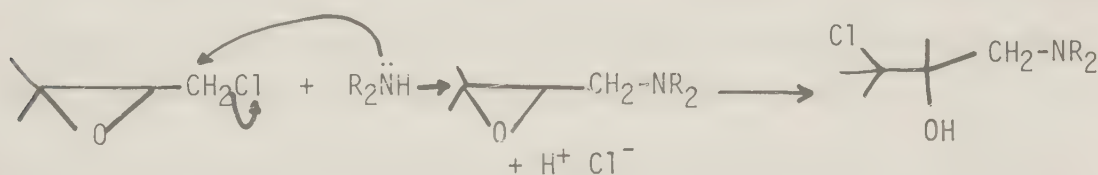
Il est généralement admis que les réactifs nucléophiles réagissent sur les β chloroépoxydes par ouverture du cycle époxydique suivant le schéma réactionnel



Le nucléophile utilisé étant soit une amine (12), soit un cyanure (13), soit l'hydrure d'aluminium et de lithium (14).

Dans tous les cas, la réaction de l'épichlorhydrine consiste globalement en un déplacement de l'atome de chlore par l'agent nucléophile sous des conditions caractéristiques des réactions du type $\text{S}_{\text{N}}2$.

Un mécanisme faisant intervenir l'ouverture du cycle époxydique après la substitution de l'atome de chlore par le nucléophile est également concevable :

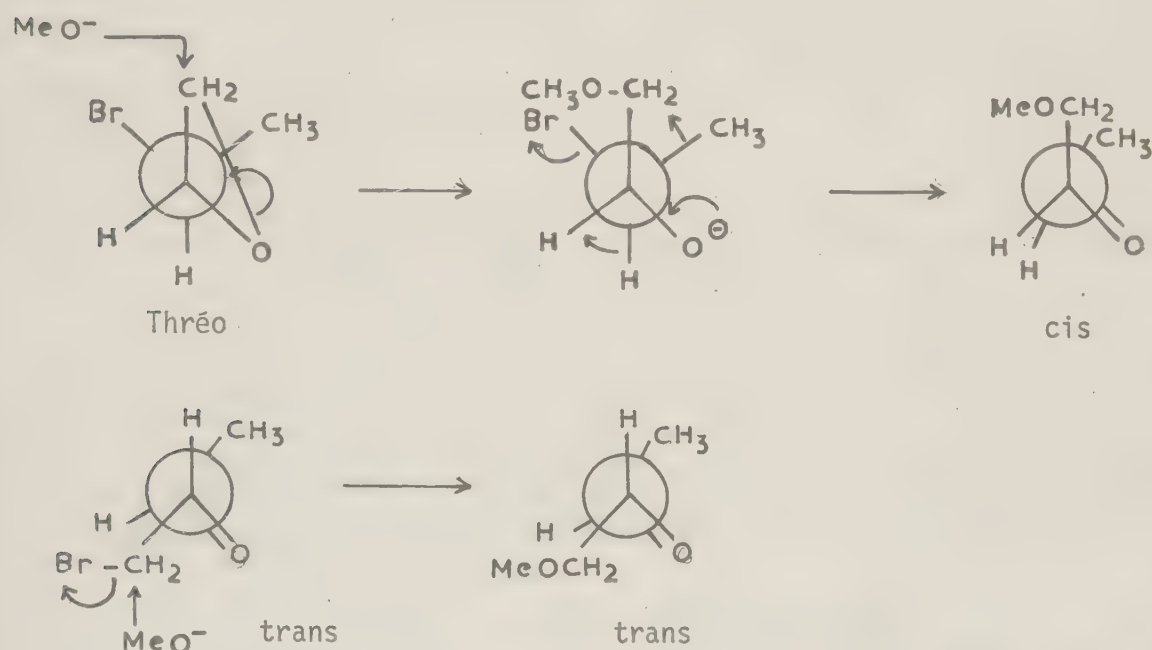


Ainsi HAYNES et Coll. (15) ont indiqué que la réaction entre l'épichlorhydrine et l'acétylène de sodium conduit au pentène-2, yne-4, ol-1 $\text{HC}\equiv\text{C-CH=CH-CH}_2\text{OH}$, ce qui, compte tenu du mécanisme proposé, implique une substitution initiale de l'atome de chlore.

WATERS et VANDER WERF (16) ont étudié la réactivité des bromo-1 époxy-2,3 butane, et bromo-3 époxy-1,2 butane vis-à-vis des ions éthylate et méthylate. Les résultats obtenus montrent que :

- Le bromo-3 époxy-1,2 butane thréo réagit uniquement par l'atome de carbone époxydique.
- Le bromo-1, époxy-2,3 butane réagit uniquement par l'atome de carbone porteur de l'halogène. Le méthoxy-1, époxy 2,3 butane obtenu dans ce cas est différent de celui obtenu dans le premier cas.

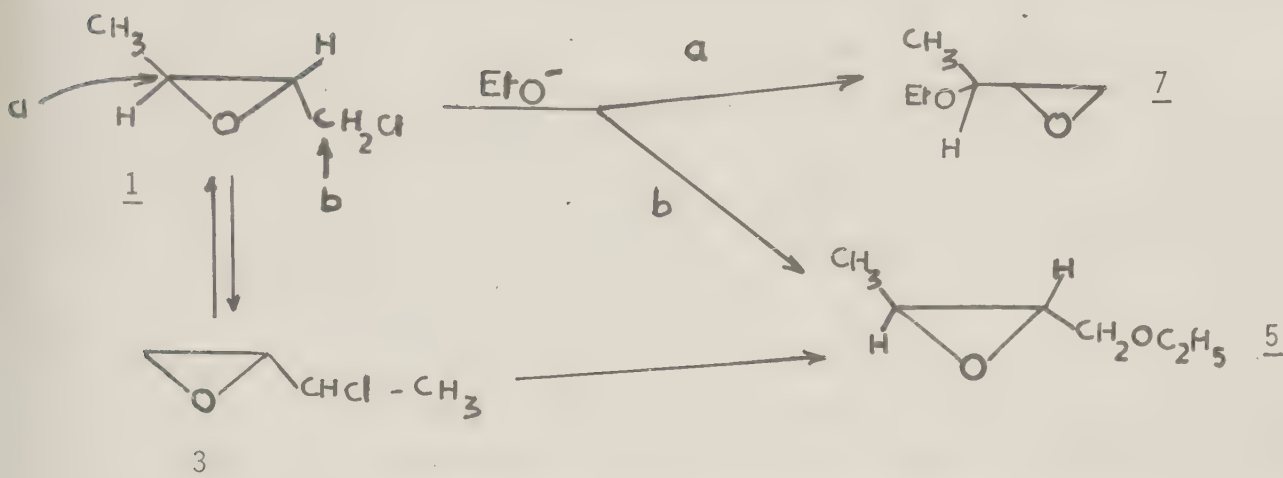
Les résultats peuvent être schématisés de la manière suivante si on admet un mécanisme de type S_N2 .



Cette étude a été reprise par des chercheurs dans notre laboratoire (20) qui ont étudié l'action des β chloroépoxydes sur l'ion éthylate. Ils ont pu ainsi proposer les conclusions suivantes :

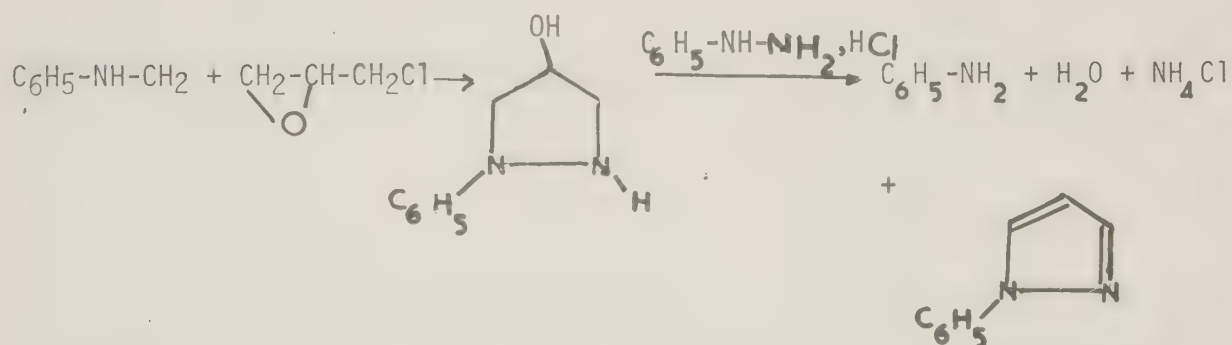
- Pour les β chloroépoxydes possédant un carbone époxydique primaire, la réaction procède par une attaque du nucléophile sur cet atome.
- Pour les β chloroépoxydes possédant un carbone époxydique secondaire, la réaction est plus complexe. L'attaque des deux sites a lieu simultanément. Les ions chlorures libérés lors de la réaction provoquent une isomérisation progressive en composé érythro 3 du composé trans 1. Le composé érythro 3 formé intervient beaucoup plus rapidement dans la réaction de substitution que le composé trans 1 et conduit directement au dérivé trans 5.

Ceci peut être résumé schématiquement comme suit :



b) Réaction des β chloroepoxydes vis-à-vis des hydrazines :

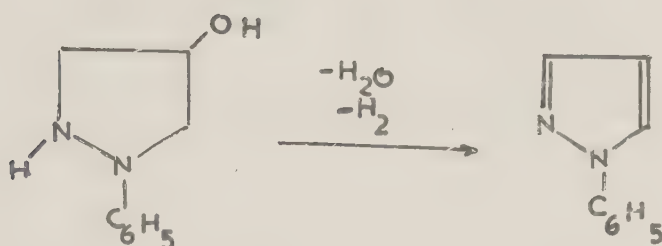
Dès 1891, GERHARD (17) par action de la phénylhydrazine sur l'épichlorhydrine dans l'éther pendant 14 jours à 15° obtenait un produit cristallisé blanc, $F = 107^\circ$ qui, par chauffage avec le chlorhydrate de phénylhydrazine, conduisait au phényl-1 pyrazole. Sur cette base, GERHARD en déduisait que le composé précédent était le phényl-1 pyrazolidinol-4



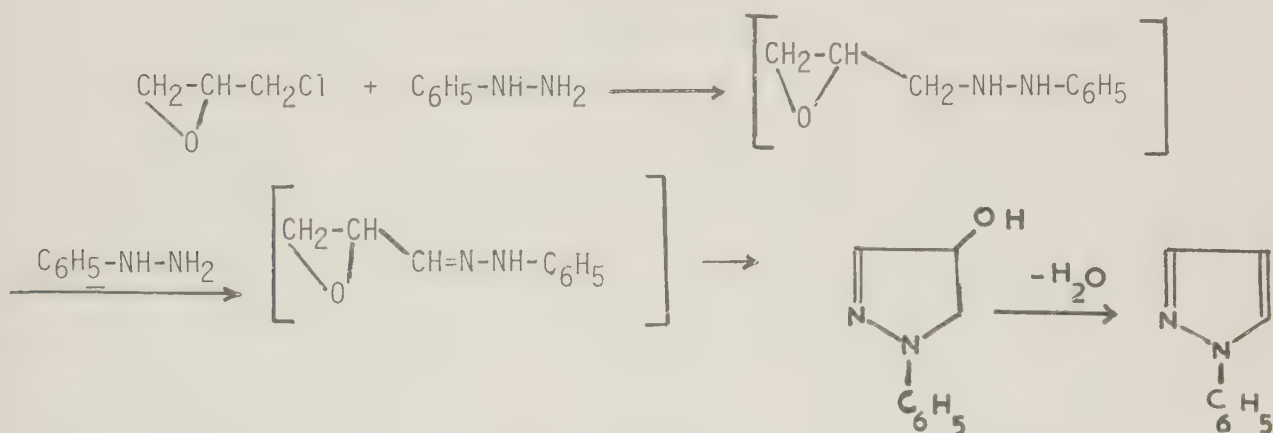
Cette synthèse a été reprise en 1954 par GODFREY et FINAR (18) qui, par chauffage de l'épichlorhydrine et de la phénylhydrazine dans le benzène à reflux, obtenaient avec un rendement de 12,6 % un produit qu'ils supposaient être le phényl-1 pyrazolidinol-4 ; produit cristallisé blanc : $F = 107^\circ$.

Le produit obtenu se transformait facilement en phényl-1 pyrazole. Le mécanisme de formation du phényl-1 pyrazole a été proposé par différents auteurs.

Ainsi FINAR (18) suggère une oxydation du phényl-1 pyrazolidinol-4, concomitante à une déshydratation, l'agent oxydant étant la phénylhydrazine.



GRANDBERG (19) propose un mécanisme plus complexe en supposant que l'intermédiaire isolé n'est pas le phényl-1 pyrazolidinol-4 mais la phényl-1 hydroxy-4 pyrazoline. Pour cela il propose une oxydation avant la cyclisation. L'enchaînement réactionnel est dans cette hypothèse le suivant :



L'étude de la condensation de la phénylhydrazine et de l'épichlorhydrine a été reprise par des chercheurs de notre laboratoire (20). En opérant en atmosphère inerte, ils suivent le cours de la réaction entre la phénylhydrazine et l'épichlorhydrine. Ils isolent comme intermédiaire la phényl-1 hydroxy-4 pyrazoline $F = 107^\circ$, dont la structure est établie par R.M.N. Ce composé se déshydrate facilement, soit thermiquement, soit par catalyse acide pour conduire au phényl-1 pyrazole.

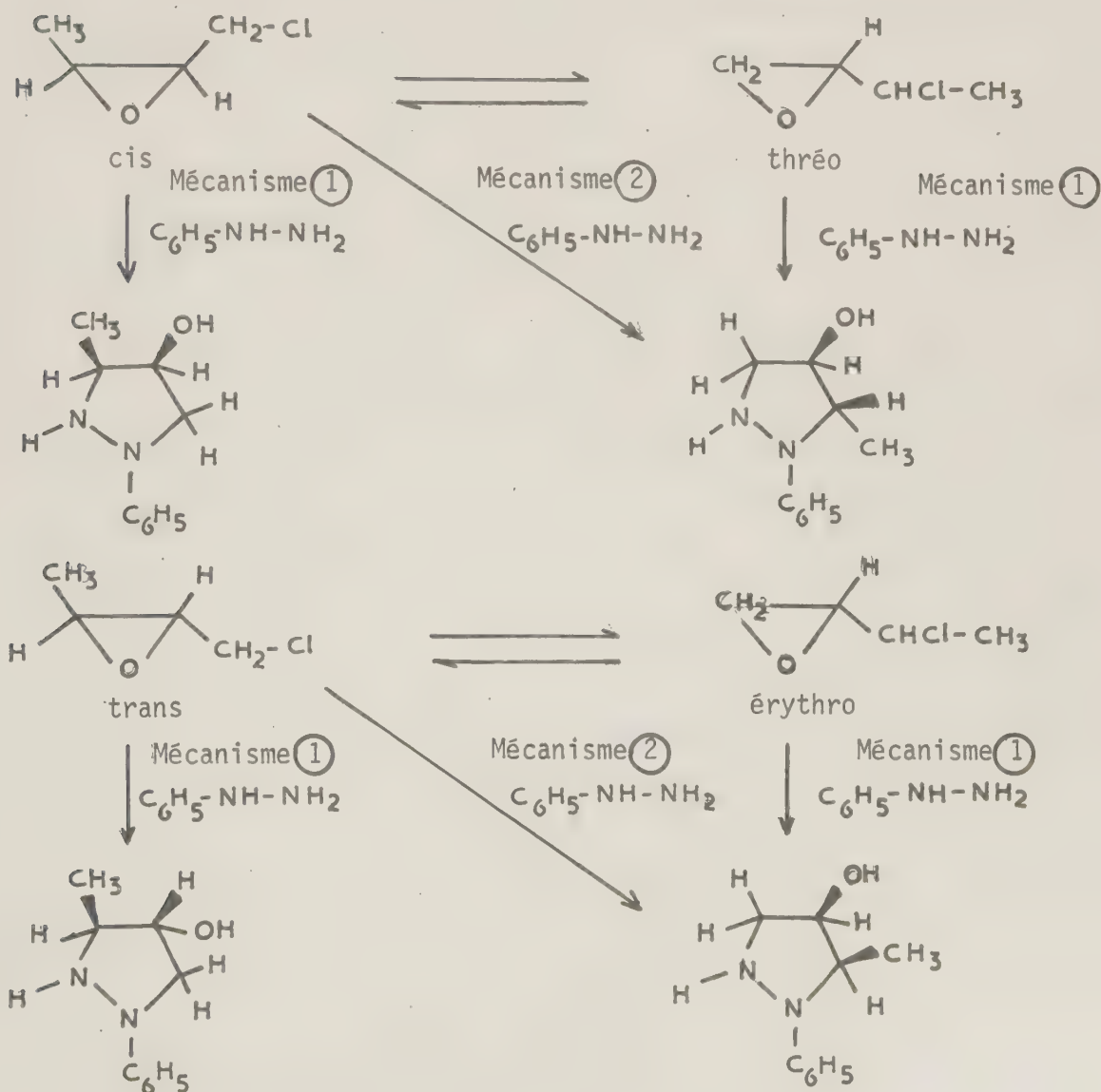
Parallèlement à notre étude sur la condensation des hydrazines

NN' disubstituées avec les β chloroépoxydes, ces chercheurs ont étendu l'étude de la condensation de la phénylhydrazine sur les β chloroépoxydes suivants :

- chloro-1 époxy-2,3 butane cis et trans,
- chloro-3 époxy-1,2 butane érythro et thréo.

Les résultats obtenus peuvent être résumés schématiquement comme suit :

- ① Attaque sur le carbone époxydique.
- ② Attaque sur le carbone portant l'halogène.

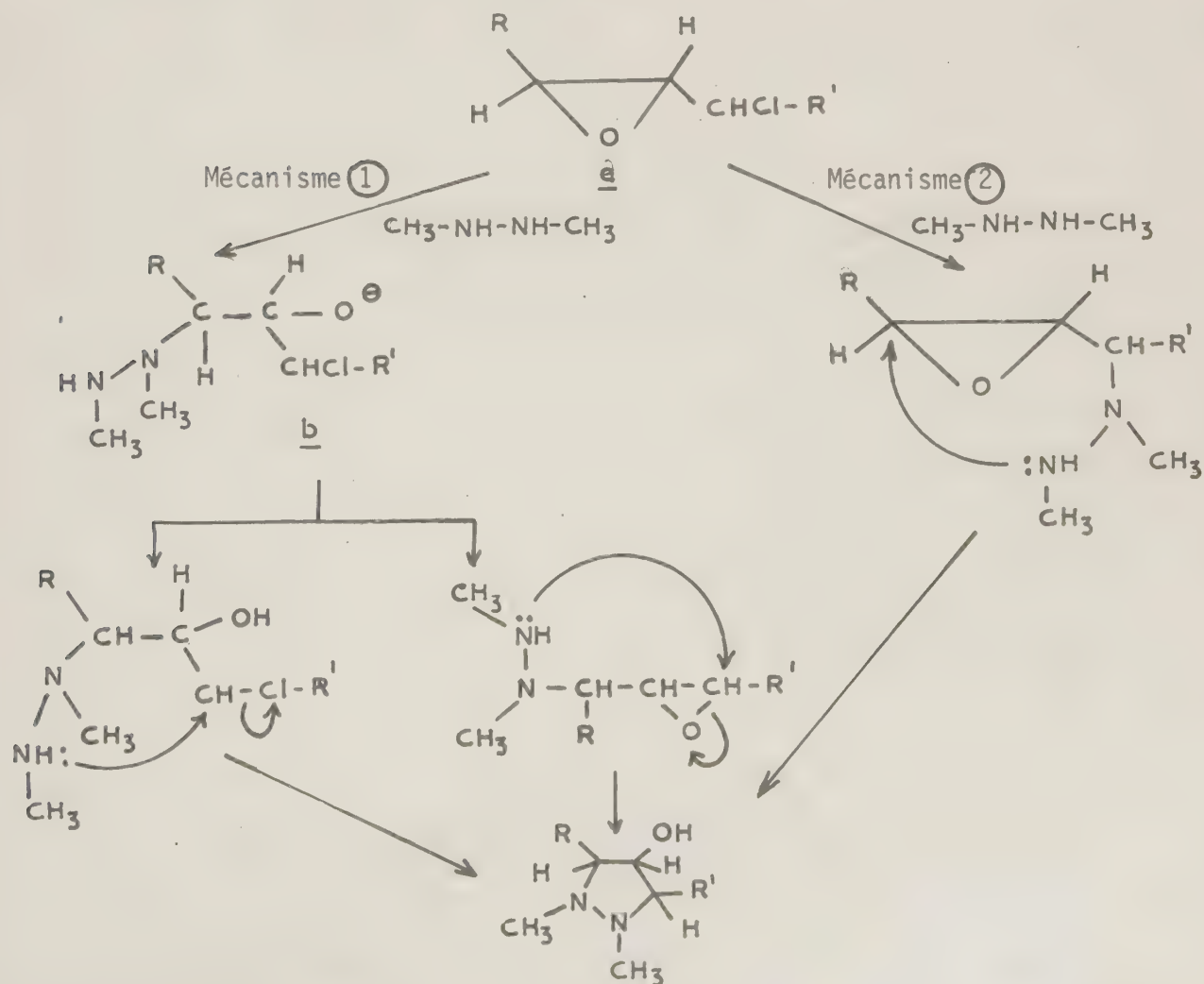


Comme nous l'avons déjà signalé, les agents nucléophiles peuvent attaquer la molécule d'époxyde en plusieurs points, soit sur le carbone époxydique, soit sur le carbone porteur de l'halogène. Dans notre étude sur les hydroxy-4 pyrazolidines, l'agent nucléophile sera la diméthyl-1,2 hydrazine, composé symétrique, ce qui ne permettra pas de donner un argument quant au premier site d'attaque de l'époxyde. En effet, comme nous le verrons dans le schéma (I) suivant, les différents modes d'attaque conduisent au même produit quant à la position des substituants.

Notons toutefois qu'à partir de l'intermédiaire b, deux mécanismes peuvent être envisagés :

- Substitution du chlore par le doublet de l'azote de l'hydrazine,
- Formation ultérieure d'un époxyde.

Schéma I



Il nous a semblé intéressant d'étudier la réaction de la diméthyl 1-2 hydrazine avec les β chloroépoxydes sur l'angle stéréochimique ; cette étude pouvant nous permettre dans certains cas de donner quelques indications quant au sens de l'attaque de l'hydrazine.

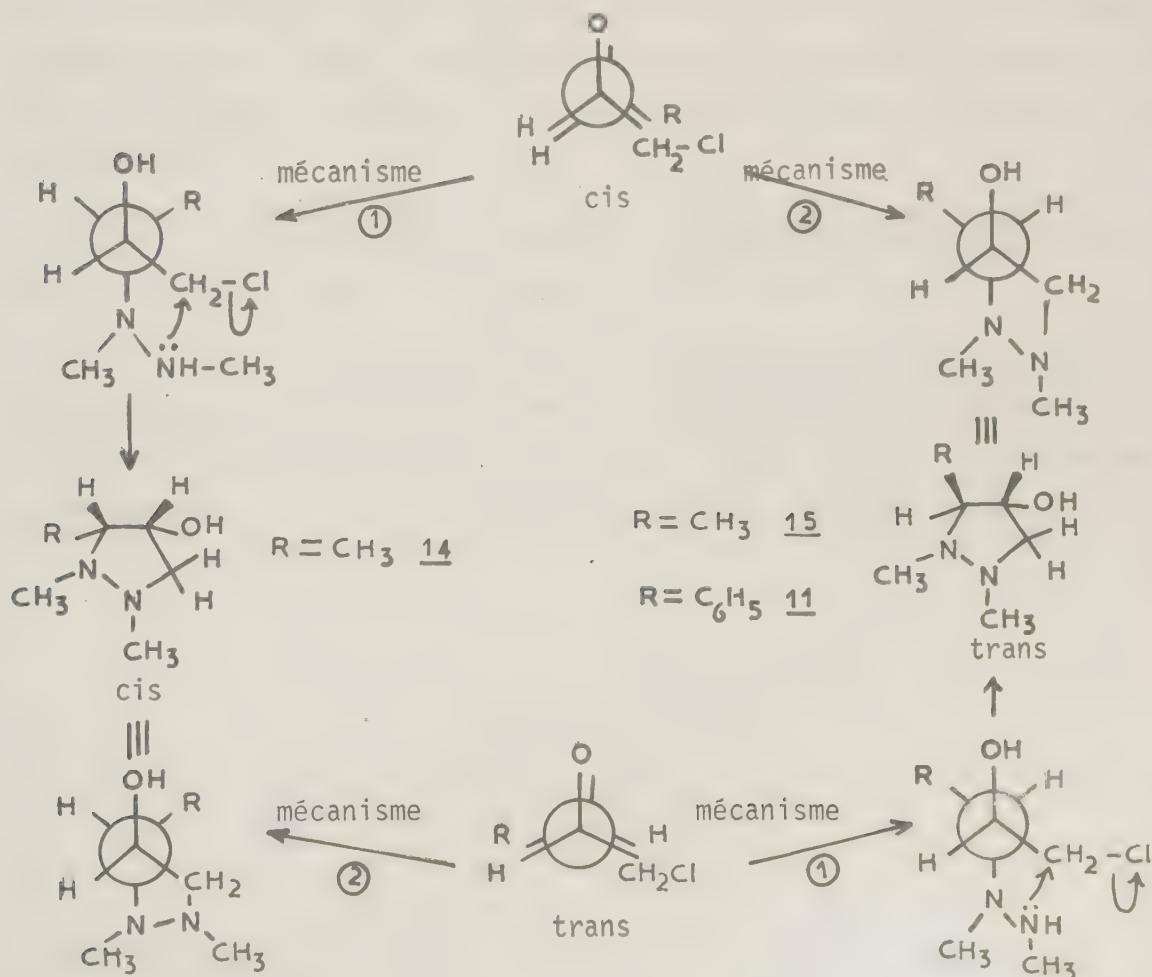
En nous basant sur les résultats décrits par WATERS et VANDER WERF (16) nous admettons d'une part que l'attaque de la diméthylhydrazine sur le carbone portant l'halogène est accompagnée d'une trans élimination de l'atome de chlore, et d'autre part que l'attaque du doublet de l'azote sur le carbone époxydique s'accompagne d'une inversion de configuration.

Dans un premier cas, nous étudierons les différences stéréochimiques des produits finaux suivant que le β chloroépoxyde est cis ou trans.

Deux mécanismes sont également à envisager :

- (1) Attaque sur le carbone époxydique,
- (2) Attaque sur le carbone portant l'halogène.

Les chemins réactionnels sont explicités dans le schéma suivant



221

Du schéma précédent, en nous basant uniquement sur la stéréochimie entre les groupement R et OH, nous pouvons en déduire que l'époxyde cis par attaque de la diméthyl-1,2 hydrazine, suivant le mécanisme (1) conduit à l'hydroxy-4 pyrazolidine où R et OH sont en position cis.

Par contre, lorsque l'attaque se fait suivant le mécanisme (2), nous obtiendrons l'hydroxy-4 pyrazolidine où R et OH sont en position trans.

A partir de l'époxyde trans nous obtiendrons les résultats inverses.

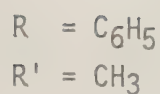
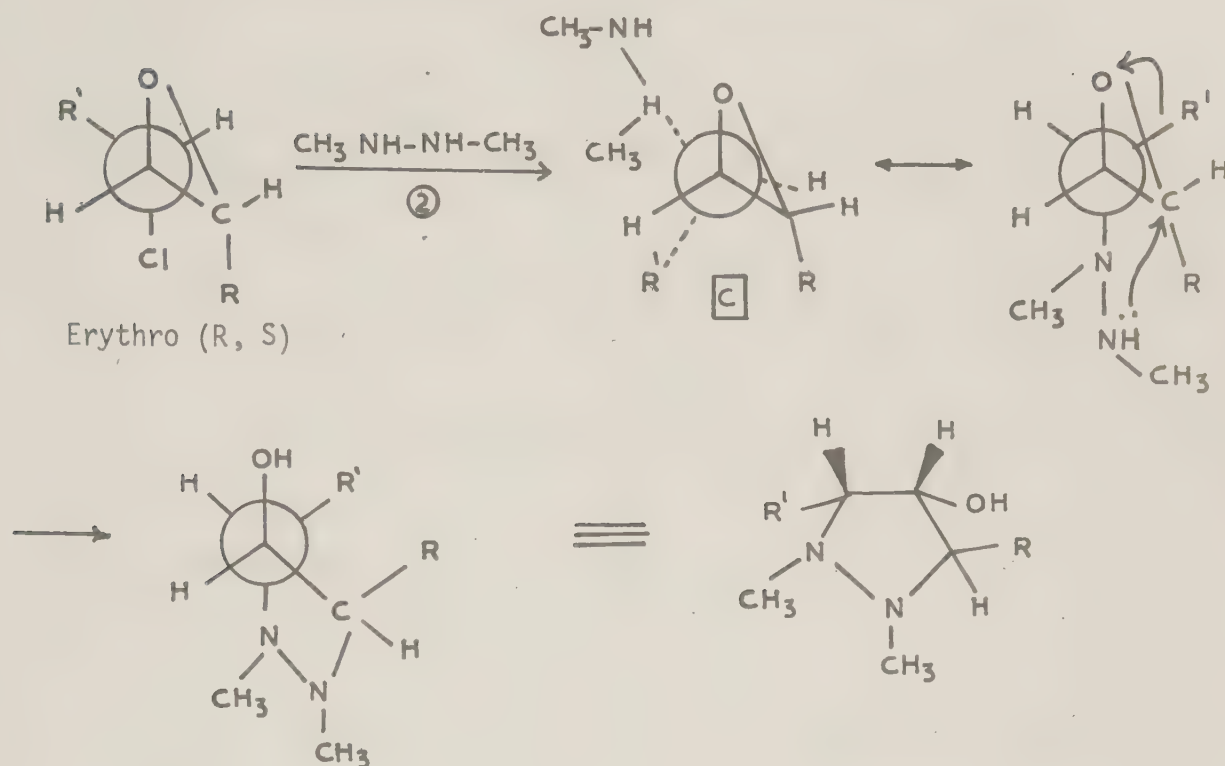
Cependant, dans le cas où l'époxyde possède un substituant sur le carbone porteur de l'halogène, le problème se complique légèrement du fait de la présence d'un centre asymétrique responsable de l'existence de dérivés erythro et thréo aussi bien pour l'isomère cis que pour l'isomère trans. Nous étudierons donc la stéréochimie des produits finaux en nous limitant aux époxydes trans que nous obtenons dans tous les cas.

Les deux mécanismes d'attaque sont les mêmes que ceux déjà décrits précédemment. En ce qui concerne le mécanisme (1), c'est-à-dire l'attaque sur le carbone époxydique, le produit intermédiaire obtenu peut suivre deux voies différentes et, par conséquent, conduire à deux dérivés stéréoisomères.

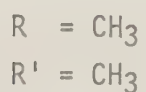
Par contre, par attaque sur le carbone portant l'halogène, c'est-à-dire par le mécanisme (2), un seul dérivé est obtenu.

Dans le schéma suivant, nous étudierons chacun des modes d'attaque du nucléophile et nous montrerons les différences stéréochimiques portant sur les groupes R' et OH qui peuvent intervenir en fonction des mécanismes et de la configuration du produit de départ.

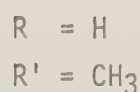
a) Attaque sur le carbone portant l'halogène :



16

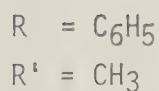
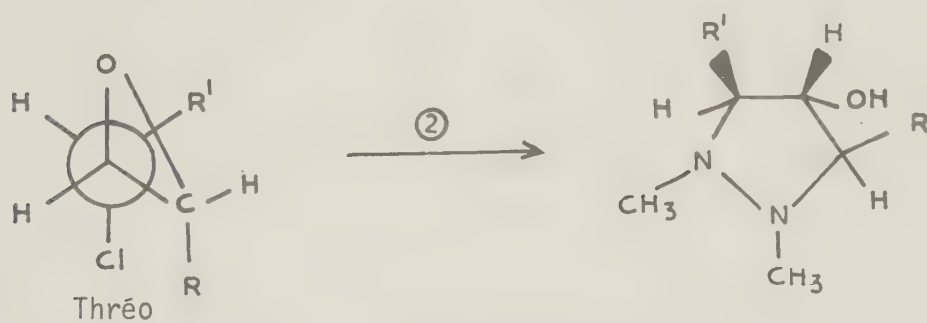


18

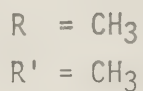


14

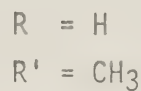
Inversement, le dérivé thréo doit conduire à l'hydroxy-4-pyrazolidine possédant R' et OH trans.



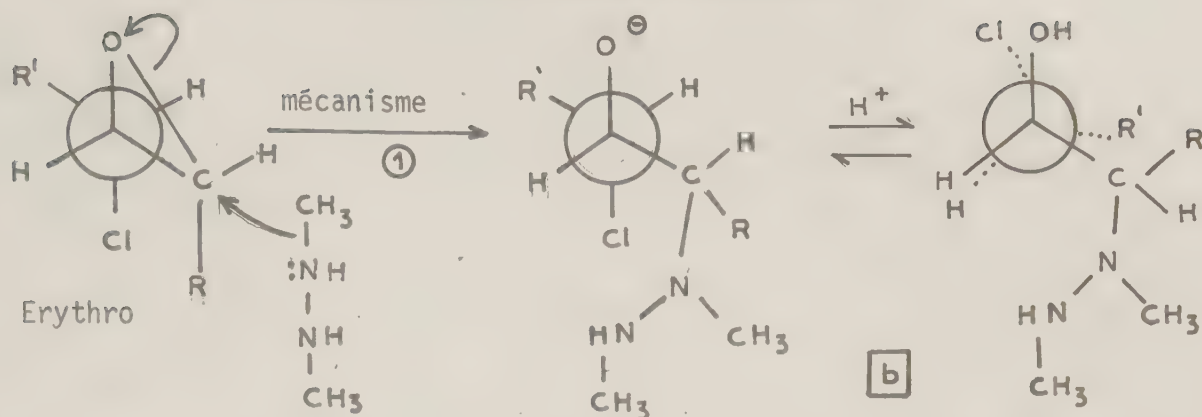
17



19



15

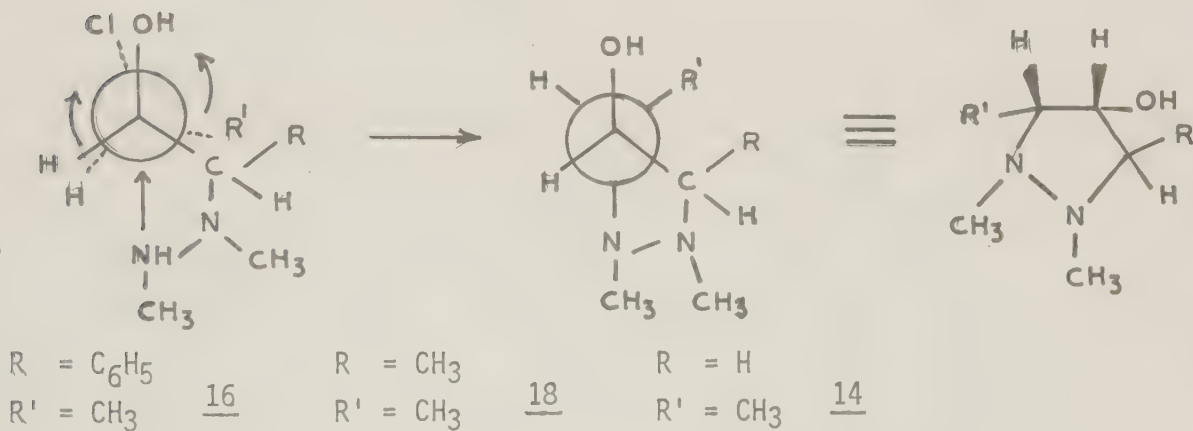
b) Attaque sur le carbone époxydique :

A partir de cet intermédiaire b deux mécanismes sont à envisager :

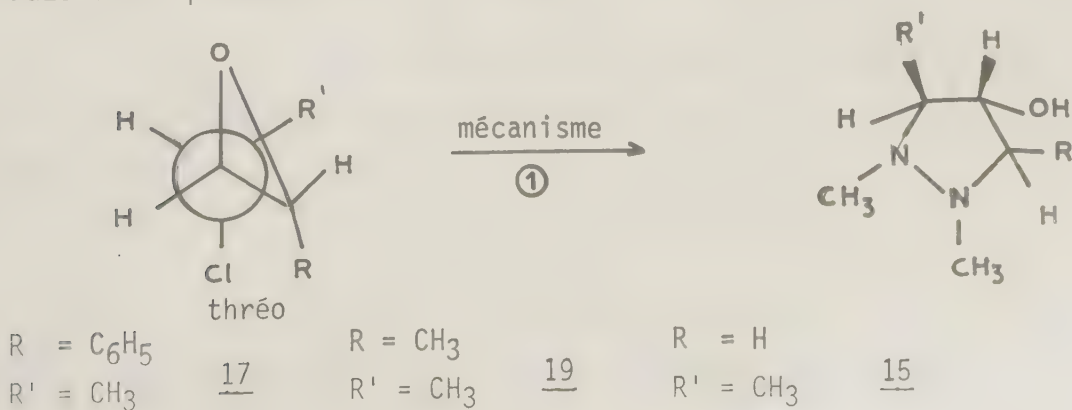
α) substitution du chlore par le doublet de l'azote,

β) formation ultérieure d'un époxyde.

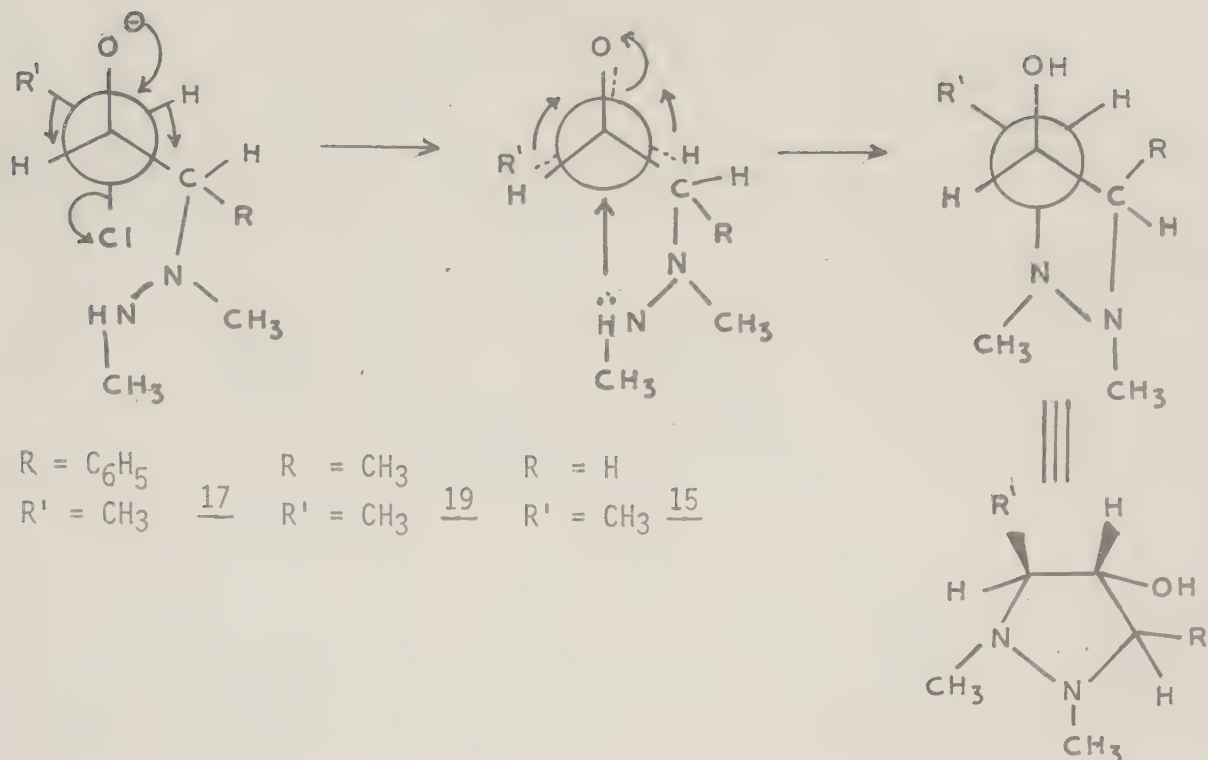
α) Substitution du chlore par le doublet de l'azote :



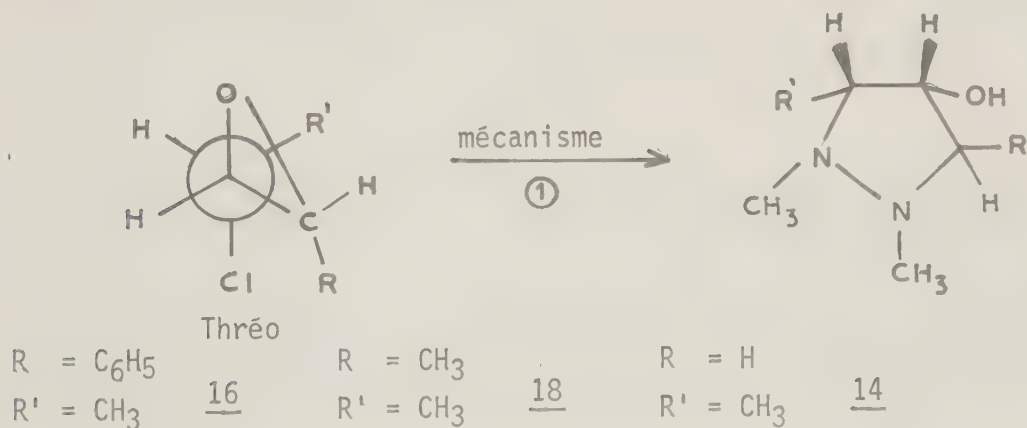
Inversement, le dérivé thréo doit conduire à l'hydroxy-4 pyrazolidine possédant R' et OH trans.



(β) Formation ultérieure d'un époxyde :



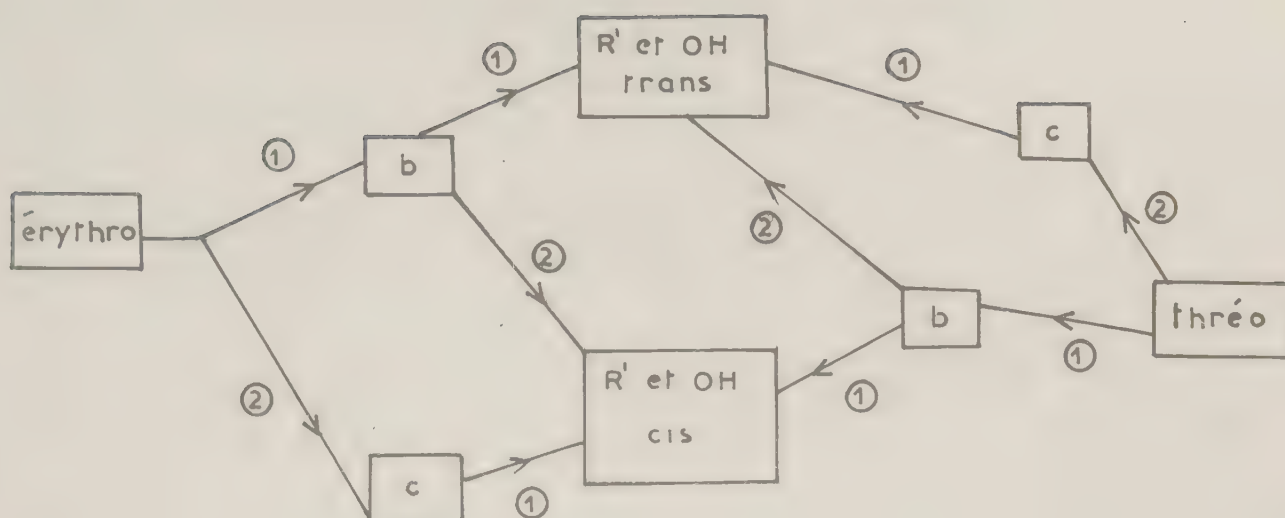
Inversement, le dérivé thréo doit conduire à l'hydroxy-4 pyrrolidine possédant R' et OH cis



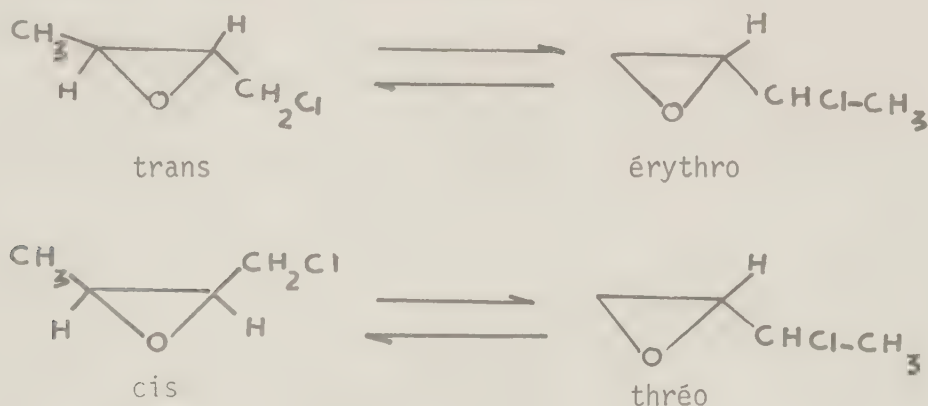
Nous allons représenter, d'une façon schématique, les différents modes d'attaque du nucléophile sur le β chloroépoxyde, par le diagramme suivant.

Nous rappellerons que :

- (1) mécanisme avec attaque sur le carbone époxydique,
- (2) mécanisme avec attaque sur le carbone portant l'halogène.



Comme nous l'avons déjà signalé et comme cela a déjà été montré par des chercheurs de notre laboratoire, le chloro-1 époxy-2,3 butane s'isomérisé en chloro-3 époxy-1-2 butane selon le schéma suivant :



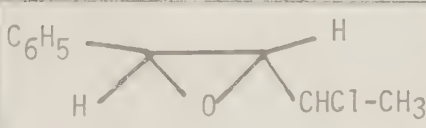
Dans ce cas, le problème prend une telle complexité qu'il serait hasardeux de vouloir tirer quelque conclusion que ce soit quant au mécanisme de l'attaque.

Nous avons effectué les réactions de condensation de la diméthyl-1,2 hydrazine avec les β chloroépoxydes décrits précédemment et nous avons obtenu les hydroxy-4 pyrazolidines correspondantes avec des rendements de l'ordre de 30 %.

Dans le tableau suivant, nous indiquons les résultats obtenus :

TABLEAU III

SYNTHÈSE DES HYDROXY-4 PYRAZOLIDINES

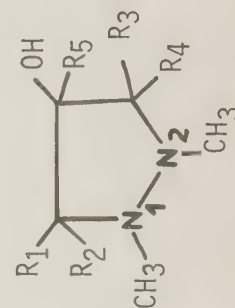
chloroépoxyde	Produits obtenus	Rdt global
	Diméthyl-1,2 phényl-3 hydroxy-4 pyrazolidine <u>11</u>	30 %
	Triméthyl-1,4,4 hydroxy-4 pyrazolidine <u>12</u>	20 %
	Diméthyl-1,2 hydroxy-4 pyrazolidine <u>13</u>	30 %
 85 % trans + 15 % cis	* d) Triméthyl-1,2,3 hydroxy-4 pyrazolidine 14a 14b	40 %
 érythro 66 % + thréo 33 %	* b) Triméthyl-1,2,3 phényl-5 hydroxy-4 pyrazolidine 15a 15b	50 %
 érythro 55 % + thréo 45 %	* c) Tétraméthyl-1,2,3,5 hydroxy-4 pyrazolidone 16a 16b	20 %

- * d) La réaction conduit à un mélange d'isomères 14a et 14b dans le rapport de 1/3 et 2/3. Ces deux isomères sont séparés par distillation.
- * b) La réaction conduit à un mélange d'isomères 15a et 15b dans le rapport de 1/4 et 3/4. L'isomère le plus abondant cristallise dans le pentane. L'autre isomère n'a pu être obtenu pur.
- * c) La réaction conduit à un mélange d'isomères 16a et 16b dans le rapport de 1/2 et 1/2. Dans ce cas, il ne nous a pas été possible de les séparer.

Nous avons effectué les spectres R.M.N. de ces divers composés dans le deutérochloroforme. Les valeurs des déplacements chimiques sont données en unité de δ par rapport au TMS. Les résultats sont donnés dans le tableau IV.

R.M.N. DES HYDROXY-4 PYRAZOLIDINES

Produit	N1-CH3	N2-CH3	OH	R1	R2	R3	R4	R5	
11 $R_1=C_6H_5$ $R_2=R_3=R_4=R_5=H$	2,43	2,30	4,55	7,33 (m)	2,43 (m)	2,66 (m)	3 (m)	4,2 (m)	JR2R5 trans = 4,5 Hz JR3R4 = - 10,5 Hz JR4R5 trans = 2,5 Hz JR3R5 cis = 6,5 Hz
12 $R_1=R_2=R_3=R_4=H$ $R_5=CH_3$	2,5		4,1	2,83 (s)					1,4 (s)
13 $R_1=R_2=R_3=R_4$ $=R_5=H$	2,5		5,2	2,90 (m)	3,08 (m)	2,90 (m)	3,08 (m)	4,41 (m)	JR3R4 = - 11 Hz JR4R5 trans = 3 Hz JR3R5 cis = 6 Hz
14b $R_1=CH_3$ $R_2=R_3=R_4=H=R_5$	2,43	2,46	4,73	1,18 (d) J = 6 Hz		2,53 (m)	3 (m)	3,83 (m)	JR3R4 = - 10 Hz JR4R5 trans = 2,5 Hz JR3R5 cis = 6,5 Hz JR1R2 = + 6 Hz
14a $R_1=CH_3$ $R_2=R_3=R_4=R_5=H$	2,47	2,53		1,00 (d) J = 6 Hz					
15a $R_1=C_6H_5$ $R_2=R_4=R_5=H$ $R_3=CH_3$	2,37	2,43		7,3 (s)		1,12 (d) J = 6 Hz			
15b $R_1=C_6H_5$ $R_2=R_4=R_5=H$ $R_3=CH_3$	2,33	2,40		7,3 (s)		1,21 (d) J = 6 Hz			



Les isomères 16a et 16b n'ont pu être séparés. Par conséquent, l'analyse R.M.N. des spectres n'a pu être effectuée. Nous noterons cependant l'emplacement, sans les attribuer, des divers pics.

- 3 pics CH_3 à 1,03 ppm, 1,17 ppm et 1,27 ppm,
- 2 pics N-CH_3 à 2,40 ppm et 2,47 ppm.

Dans certains cas, nous avons obtenu un mélange de deux isomères caractérisés par leurs spectres R.M.N. Il n'a pas été possible de leur attribuer une stéréochimie.

Les époxydes correspondant à un mélange d'isomères érythro et thréo que nous n'avons pu séparer, toute conclusion sur l'aspect mécanistique de la réaction serait aléatoire.

Cependant, dans le cas de la diméthyl 1,2 phényl-3 hydroxy-4 pyrazolidine 11, un seul produit a été obtenu. La valeur des constantes de couplage ne permet pas d'affirmer qu'il s'agit de l'isomère cis ou de l'isomère trans.

- PARTIE EXPERIMENTALE -

I - SYNTHESE DES β CHLOROÉPOXYDES :

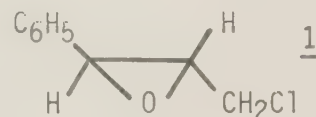
Mode opératoire général :

Nous utilisons la méthode générale de VILKAS (11) ; l'agent d'époxydation est l'acide p-nitroperbenzoïque, produit commercial (PROLABO).

Des quantités équimolaires d'acide p-nitroperbenzoïque et de chloroalcène sont mises en réaction dans le chloroforme. On suit l'évolution de la réaction par chromatographie sur plaque d'alumine, l'éluant étant le chloroforme ; on laisse 24 heures à la température ambiante en refroidissant durant les trente premières minutes.

On essore l'acide p-nitrobenzoïque ($F = 237-239^\circ$) ; on lave avec une solution de soude 5 %, on sèche et on distille la solution chloroformique.

Phényl 1, chloro-3 époxy 1-2 propane



a) Chlorure de cinnamyle trans (99) :

100 g d'alcool cinnamique, produit commercial PROLABO, sont refroidis à 0° , puis on fait passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux bien sec jusqu'à une augmentation de poids de 37 g. Le mélange réactionnel est versé sur de la glace puis extrait à l'éther. La solution étherée est lavée avec une solution aqueuse de CO_3Na_2 puis séchée sur sulfate de sodium. L'éther est chassé sous vide et l'huile obtenue distillée.

$Eb_{12mm} = 116-117^{\circ}$.

$F = 8-9^{\circ}$.

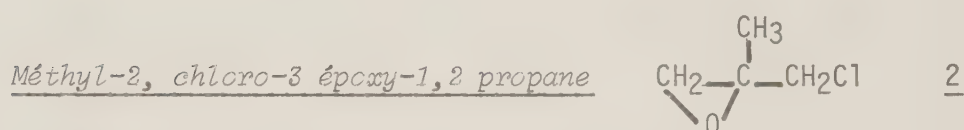
b) Chloroépoxyde 1 :

Le chloroépoxyde est synthétisé sur le mode opératoire général.
L'alcène de départ est le chlorure de cinnamyle trans.

L'époxyde est obtenu avec un rendement de 72 %. Il est trans.

$Eb_{20 mm} = 140^{\circ}$.

Analyse : C_9H_9OCl	Calc. % : C 64,12	H 5,38
	Tr. 64,46	5,31

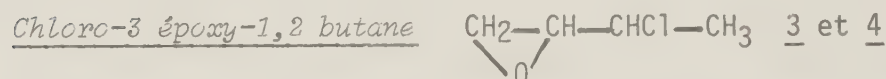


L'alcène de départ est le chlorure de β méthallyl commercial (ALDRICH).

L'époxyde est obtenu avec un rendement de 50 %.

$Eb_{760mm} = 90^{\circ}$.

Analyse : C_4H_7OCl	Calc. % : C 45,09	H 6,62
	Tr. 45,29	6,65

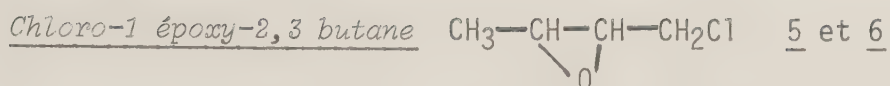


L'alcène de départ est le chloro-3 butène-1 produit commercial FLUKA.

Nous obtenons avec un rendement de 55 % le mélange d'époxydes érythro et thréo :

$Eb_{760mm} = 95-100^{\circ}$.

Analyse : C_4H_7OCl	Calc. % : C 45,09	H 6,62
	Tr. 45,28	6,64

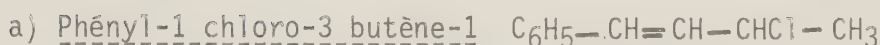


L'alcène de départ est le chlorure de crotyle produit commercial FLUKA contenant le mélange 95 % d'isomère trans et 5 % d'isomère cis.

Nous obtenons avec un rendement de 70 % le mélange d'époxydes cis et trans.

$$\text{Eb}_{760\text{mm}} = 120^\circ.$$

Analyse : $\text{C}_4\text{H}_7\text{OCl}$	Calc. % : C 45,09	H 6,62
	Tr. 45,38	6,52



α) Une mole de phényl-1 butène-1 ol-3 trans ou méthylstyryl-carbinol trans (75) est dissoute dans l'éther anhydre. On fait passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux jusqu'à une augmentation de poids de 18,45 g. La solution étherée est séchée sur sulfate de sodium puis le solvant chassé sous vide.

Une huile se décomposant par chauffage est obtenue. On ne la distille pas. Le rendement obtenu est de 90 %.

β) Une mole de phényl-1 butène-2 ol-1 (22) est dissoute dans l'éther anhydre, puis on fait passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux jusqu'à une augmentation de poids de 18,45 g. La solution étherée est séchée sur sulfate de sodium et le solvant chassé sous vide.

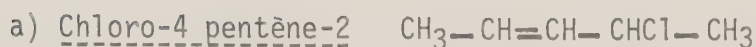
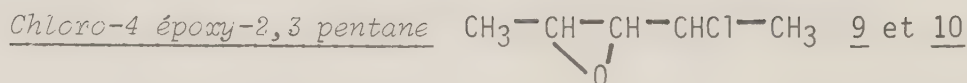
Le phényl-1 chloro-1 butène-2 obtenu s'isomérise instantanément en phényl-1 chloro-3 butène-1.

b) Chloroépoxydes 7 et 8

Le chloroépoxyde est synthétisé selon le mode opératoire général. L'alcène de départ est le phényl-1 chloro-3 butène-1 trans.

Nous obtenons avec un rendement de 75 % le mélange d'époxydes erythro et threo.

$$Eb_{0,2mm} = 90^{\circ}.$$



Une mole de pentène-2 ol-4 trans ou méthylpropénylcarbinol trans (74) est dissoute dans l'éther anhydre. On fait passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux jusqu'à une augmentation de poids de 18,45 g. La solution étherée est séchée sur sulfate de sodium et le solvant chassé sous vide. L'huile obtenue est distillée.

$$Eb_{760mm} = 100^{\circ}.$$

Le chloro-4 pentène-2 se décompose par chauffage.



L'alcène de départ est le chloro-4 pentène-2 trans.

Nous obtenons avec un rendement de 50 % le mélange d'époxydes erythro et threo.

$$Eb_{760mm} = 110^{\circ}.$$

Analyse : $\text{C}_5\text{H}_9\text{OCl}$	Calc. % : C 49,81	H 7,52
	Tr. 49,74	7,40

Il y a eu isomérisation.

II - SYNTHESE DES HYDROXY-4 PYRAZOLIDINES.

Mode opératoire général :

On porte 48 heures à reflux une solution benzénique de diméthyl-1,2 hydrazine et de β chloroépoxyde dans le rapport molaire 2-1. Le précipité de dichlorhydrate de diméthylhydrazine est éliminé par filtration et

la solution benzénique concentrée.

L'huile résiduelle est reprise par 100 ml de HCl 1N. Après extraction à l'éther pour éliminer le β chloroépoxyde de départ, la phase aqueuse est amenée à pH = 8 par le bicarbonate de sodium puis extraite à l'éther ou au chloroforme.

La solution étherée ou chloroformique est séchée sur sulfate de sodium et le solvant chassé sous vide. Nous obtenons une huile qui est, soit distillée, soit cristallisée dans un solvant approprié.

Diméthyl-1,2 hydroxy-4 pyrazolidine 13

Ce produit est préparé selon la méthode décrite par KORNETT (4).

Dans un ballon de 200 ml contenant 100 ml d'éther anhydre, on ajoute 15,8 g de diméthyl-1,2 hydrazine et 16,2 g d'épichlorhydrine. Le mélange résultant est abandonné 10 jours à une température de 4°. Après élimination du dichlorhydrate de diméthyl 1,2 hydrazine, l'éther est chassé à température ambiante et le résidu distillé.

$Eb_{0,1mm} = 58^{\circ}$.

Le rendement obtenu est de 30 %.

Diméthyl 1-2 phényl-3 hydroxy-4 pyrazolidine 11

La phase aqueuse après avoir été amenée à pH = 8 est extraite à l'éther. Après évaporation de la solution étherée, nous obtenons un produit cristallisé que nous recristallisons dans un mélange éther-éther de pétrole.

F = 50° .

Le rendement obtenu est de 30 %.

Analyse : $C_{11}H_{16}N_2O$	: Calc. % :	C 68,72	H 8,39	N 14,57
	Tr.	68,97	8,34	14,52

Triméthyl 1,2,4 hydroxy-4 pyrazolidine 12 :

La phase aqueuse après avoir été amenée à pH = 8 est extraite à l'éther.

Après évaporation de la solution étherée, nous obtenons une huile incolore qui est distillée :

$Eb_{1mm} = 60^{\circ}$.

Le rendement obtenu est de 20 %.

Analyse : $C_6H_{14}N_2O$	Calc. % : C	55,35	H 10,84	N 21,52
	Tr.	55,72	10,54	21,31

Triméthyl-1,2,3 phényl-5 hydroxy-4 pyrazolidine cis et trans 15a, 15b :

Le mélange d'époxydes erythro et thréo phényl-1 chloro-3 époxy-1,2 butane 7 et 8 $C_6H_5-CH-CH-CHCl-CH_3$ est traité avec la diméthyl-1,2 hydrazine suivant le mode opératoire général.

La phase aqueuse après avoir été amenée à pH = 8 est extraite à l'éther. La solution étherée est évaporée et l'on obtient avec un rendement de 50 % le mélange cis et trans d'hydroxy-4 pyrazolidine 15a et 15b dans le rapport 1/4, 3/4.

L'isomère le plus abondant cristallise dans le pentane pratiquement pur. On prépare un picrate.

$F = 145^{\circ}$.

Analyse : $C_{12}H_{18}N_2O$	Calc. % : C	69,87	H 8,80	N 13,58
	Tr.	69,89	8,75	13,77

Picrate $C_{18}H_{21}N_5O_8$	Calc. % : C	49,66	H 4,86	N 16,08
	Tr.	49,54	4,96	16,09

L'autre isomère ne peut être obtenu pur même par chromatographie sur colonne d'alumine.

Tétraméthyl-1,2,3,5 hydroxy-4 pyrazolidine 16a et 16b

Le mélange d'époxydes erythro et threo chloro-4 époxy-2,3 pentane 9 et 10 $\text{CH}_3\text{-CH-CH-CHCl-CH}_3$ est traité par la diméthyl-1,2 hydrazine suivant le mode opératoire général. Mais la solution benzénique est portée à reflux 4 jours au lieu des 48 heures nécessaires pour la synthèse des autres hydroxy-4 pyrazolidines déjà décrites.

La phase aqueuse après avoir été amenée à pH = 8 est extraite au chloroforme. Après évaporation de la solution chloroformique, on obtient avec un rendement de 20 % le mélange cis et trans d'hydroxy-4 pyrazolidine 16a et 16b.

$$\text{Eb}_{20\text{mm}} = 110^\circ$$

Analyse : $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$	Calc. % : C 58,30	H 11,18	N 19,42
	Tr. 58,21	10,94	19,01

En spectrométrie de masse, M = 144.

Triméthyl-1,2,3 hydroxy-4 pyrazolidine 14a et 14b

Le mélange d'époxydes cis et trans chloro-1 époxy-2,3 butane 5 et 6 $\text{CH}_3\text{-CH-CH-CH}_2\text{Cl}$ est traité par la diméthyl-1,2 hydrazine suivant le mode opératoire général. La phase aqueuse après avoir été amenée à pH = 8 est extraite au chloroforme. Après évaporation de la solution chloroformique, on obtient le mélange cis et trans d'hydroxy-4 pyrazolidine 14a et 14b avec un rendement de 40 %.

Ces deux isomères sont séparés par distillation :

$\text{Eb}_{20\text{mm}} = 80^\circ$	<u>14a</u>
$\text{Eb}_{20\text{mm}} = 110^\circ$	<u>14b</u>

Analyse : $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$	Calc. % : C 55,35	H 10,84	N 21,52
	Tr. 55,19	10,76	21,81

2ème CHAPITRE

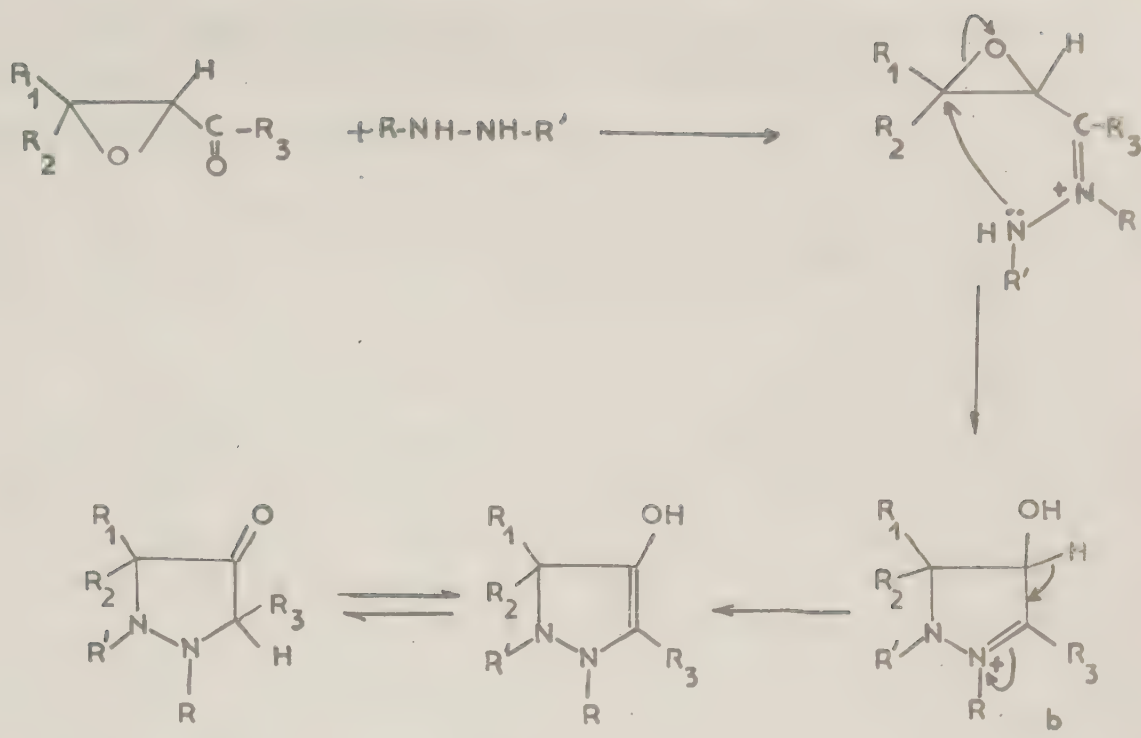
SYNTHESE DES HYDROXY-4 PYRAZOLIUMS ET DES PYRAZOLIDONES-4

Comme nous l'avions déjà signalé, l'oxydation par le bichromate de sodium en milieu acide sulfurique de la diméthyl-1,2 hydroxy-4 pyrazolidine avait été tentée par des chercheurs de notre laboratoire (1). Mais la réaction ne conduisant pas au produit attendu, nous avons pensé utiliser un autre mode d'oxydation et pour cela, nous avons employé le carbonate d'argent. Si cet agent d'oxydation a déjà été utilisé par de nombreux auteurs (23), des difficultés expérimentales son rencontrées lors de son lavage et de sa filtration. Aussi, FETIZON (24) a-t-il modifié le mode opératoire en précipitant le carbonate d'argent en présence de célite. Outre son avantage expérimental, ce réactif augmente la surface de contact de l'oxydant et, par conséquent, son efficacité. FETIZON pouvait ainsi oxyder les alcools en cétones avec des rendements variant de 87 à 100 %.

Cependant, nos divers essais d'oxydation des hydroxy-4 pyrazolidines par cette méthode n'ont pas conduit aux pyrazolidones-4 attendues. Le produit de départ est obtenu inchangé.

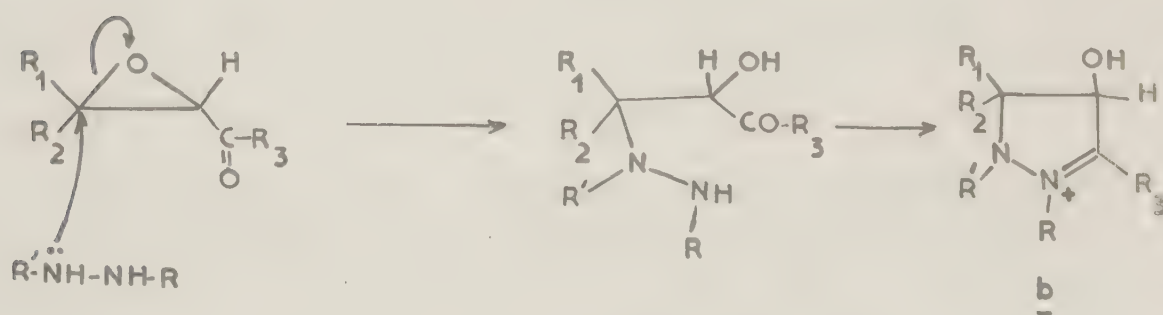
Comme nous le verrons par la suite, des conditions plus dures d'oxydation des pyrazolidines-ol-4 peuvent conduire à des degrés d'oxydation plus élevés. Nous avons alors abandonné une telle voie.

Parallèlement à cette étude, nous avons tenté une autre voie d'accès qui s'est avérée plus intéressante. En effet, nous avons pensé étudier la réaction des hydrazines NN' disubstituées sur les époxycétones, réaction devant nous conduire en une seule étape à la pyrazolidone attendue selon le schéma suivant :



Un mécanisme, avec attaque de l'hydrazine sur le carbone époxydique, est également à envisager. Cependant, ce mécanisme est moins probable que le précédent, le carbone époxydique étant moins réactif que le carbonyle.

Le schéma réactionnel s'écrit alors :



A partir de l'intermédiaire b les autres étapes de la réaction sont identiques à celles données pour le premier mécanisme.

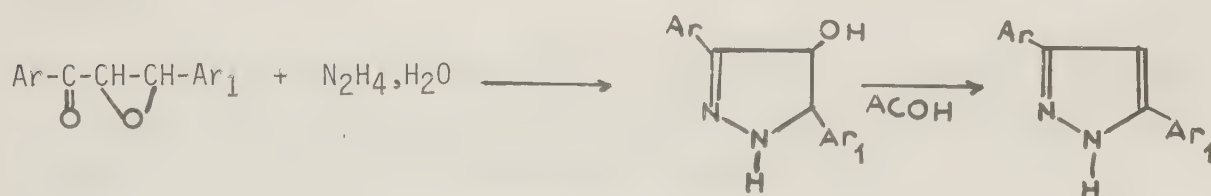
Si les réactions de condensation des hydrazines avec les époxycétone avaient déjà été étudiées dans le cas des hydrazines monosubstituées, elles n'avaient jamais été appliquées au cas des hydrazines NN' disubstituées.

Les auteurs (25, 26) par action des hydrazines monosubstituées sur les époxycétone, obtenaient des hydroxy-4 pyrazolines facilement transformées en pyrazole par chauffage en solution.

Ainsi BODFORSS (25) obtient à partir de l'époxyde de la m-nitrobenzalacétophénone la diphényl-1,3 hydroxy-4 m-nitrophényl-5 pyrazoline qui se déshydrate par simple chauffage en pyrazole correspondant.

CROMWELL (27) ne peut isoler l'hydroxy-4 pyrazoline de la réaction entre l'isomère trans (α) de l'époxyde de l'O-nitrobenzalacétophénone avec la phénylhydrazine, bien que sa présence dans le milieu réactionnel soit indiquée par les tests positifs et KNORR (28) et RAIFORD (29) tests caractéristiques des pyrazolines. La présence du groupe O-nitro sur le phényl en position 5, par suite de son grand pouvoir attracteur d'électrons, rend le proton en position 5 de la pyrazoline si mobile qu'il y a facilement perte d'eau et formation du diphényl-1,3 O-nitrophényl-5 pyrazole avec de bons rendements.

Plus récemment, TISHCHENKO (30) obtient par action de certaines époxycétone sur les hydrazines, des hydroxy-4 pyrazolines qui, traitées par l'acide acétique, conduisent au pyrazole correspondant :



CROMWELL (27) étudie également la réaction entre une mole de phénylhydrazine et un mélange d'une mole de cis et une mole de trans de l'époxyde de l'O-nitrobenzalacétophénone. L'époxyde cis est isolé du mélange réactionnel inchangé. Par contre, l'isomère trans conduit au pyrazole correspondant. Il semblerait donc que des empêchements stériques inhibent la réaction entre l'époxyde cis et la phénylhydrazine.

Contrairement aux β chloroépoxides, la plupart des époxycétone étaient déjà décrites dans la littérature et nous n'en rappellerons que succinctement leur synthèse :

1) Epoxyde de la benzalacétophénone $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH-CH-CO-C}_6\text{H}_5$

En 1918, BODFORSS (25) condense l'O-nitrobenzaldéhyde avec la ω -bromoacétophénone en présence d'éthylate de sodium. Il obtient l'époxyde de l'O-nitrobenzalacétophénone auquel il attribue une structure trans qu'il désigne sous la forme (α) $F = 110^\circ$. Celui-ci en présence d'éthylate de sodium se transforme en son isomère cis forme (β) $F = 175^\circ$.

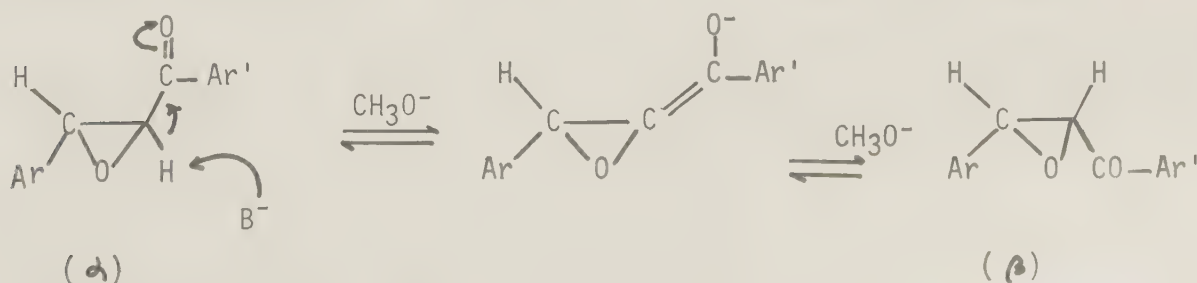
Comme BERSON (31) l'a montré, ceci indique que la forme (α) est cinétiquement la plus favorisée et est thermodynamiquement moins stable que l'isomère (β), lequel se forme plus lentement.

CROMWELL (27) a donné les conditions pour la synthèse de ces deux isomères. Ainsi l'obtention de la forme (α) est optima lorsque la condensation de DARZENS (32) de l'O-nitrobenzaldéhyde avec la ω -bromoacétophénone s'effectue à froid, avec une quantité de solvant et une durée de réaction en présence de méthylate de sodium minimum.

Ces auteurs préparent également la forme (α) par une oxydation peroxydique de l'O-nitrochalcone. Ces réactions d'époxydation effectuées sur les aryl-1 aroyl-2 éthylène sembleraient conduire à la forme trans des époxydes.

Lorsque la forme (α) est abandonnée à température ambiante dans une solution méthanolique en présence de méthylate de sodium, la conversion en forme (β) est pratiquement complète.

Le mécanisme de la condensation du type de DARZENS a été donné par BALLESTER et BARTLETT (33). Ces auteurs émettent l'hypothèse que la transformation de la forme trans (α) en forme cis (β) procède selon une éno-lisation catalysée par l'anion CH_3O^- selon le mécanisme suivant :



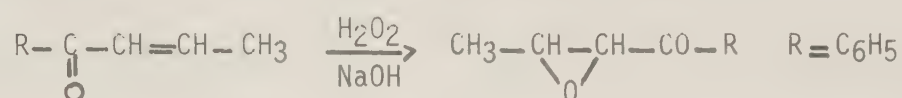
Nous avons préparé l'époxyde de la chalcone par oxydation peroxydique de la chalcone par le peroxyde de sodium en milieu acide (34). Cette méthode a en effet l'avantage de permettre la préparation d'importantes quantités d'époxyde nécessaires pour la suite de notre travail ; avantage que ne possède pas la méthode d'époxydation par l'eau oxygénée en milieu alcalin.

Nous obtenons par époxydation de la trans chalcone, l'époxyde correspondant sous la forme trans.

Nous avons également synthétisé les époxydes de la p-bromo et p-nitrochalcone sous la forme trans, selon la méthode décrite par CROMWELL (27) à partir de la p bromo et p nitrochalcone trans.

2) Epoxyde de la phényl-propénylcétone (35) :

L'époxydation d'alkylidène acétophénone se fait par l'eau oxygénée en milieu alcalin selon le schéma réactionnel suivant :



Les rendements obtenus sont élevés.

3) Epoxyde de la benzalcétone $\text{C}_6\text{H}_5-\underset{\text{O}}{\text{CH}}-\underset{\text{O}}{\text{CH}}-\text{CO}-\text{CH}_3$

KWART (36) a synthétisé l'époxyde de la benzalacétone par une condensation de Darzens entre la benzaldéhyde et la monochloracétone en présence de méthylate de sodium dans le méthanol. La réaction conduit à un seul isomère. Le produit cristallisé obtenu possède la configuration trans.

En effet, la benzalacétone préparée par aldolisation croisée de l'acétone et de la benzaldéhyde est identifiée comme ayant la configuration trans (caractéristique des produits obtenus par des réactions de condensation catalysées par une base (37)).

En infra-rouge, une forte bande dans la région 10,2-10,6 microns (38) est également caractéristique de la configuration trans de la

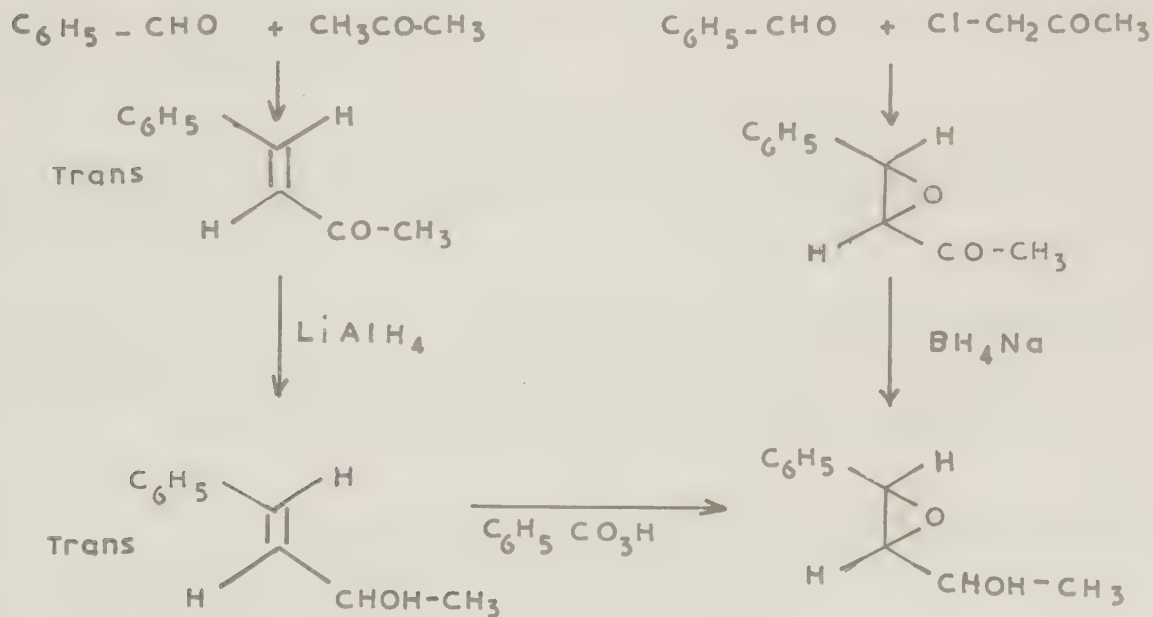
benzalacétone.

L'oxydation de la benzalacétone obtenue par l'hypochlorite de sodium donne facilement l'acide cinnamique trans dont la configuration est bien connue.

Comme cela a été établi dans des cas analogues (39), la réduction de la benzalacétone trans par l'hydrure de lithium aluminium ne détruit pas la configuration.

L'époxydation de l'alcool éthylénique obtenu, par l'acide perbenzoïque donne un produit auquel est attribuée la configuration trans sur la base du mécanisme de cis addition de la réaction d'époxydation. L'époxyde alcool ainsi obtenu est caractérisé par son spectre infra-rouge.

Un époxyde alcool identique, confirmé par son spectre infra-rouge, est également obtenu après réduction par le borohydrure de sodium de l'époxycétone préparée par une condensation de Darzens entre la benzaldéhyde et la monochloracétone, comme le montre le schéma suivant :



KWART (36) obtient des rendements optimum d'époxyde de la benzalacétone en effectuant la réaction sous des conditions similaires à celles suggérées, dans la méthode générale de la condensation de Darzens par NEWMAN et MAGERLEIN (40).

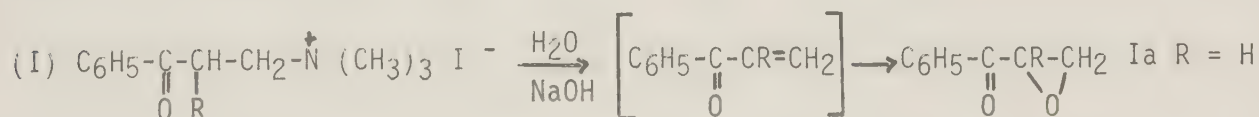
L'époxyde de la benzalacétone obtenu par KWART possède des propriétés identiques à celles décrites par TEMNIKOVA et MARTYNOV (41), ces derniers auteurs employant un excès de benzaldéhyde et des temps de réaction plus courts que ceux utilisés par KWART.

Nous avons utilisé la méthode décrite par TEMNIKOVA (41) pour préparer l'époxyde de la benzalacétone. Nous aurions également pu utiliser celle décrite par KWART, aucune de ces deux méthodes ne présentant un avantage appréciable l'une par rapport à l'autre.

4) Epoxyde de la propiophénone $\text{C}_6\text{H}_5-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\underset{\text{O}}{\underset{\diagup}{\text{CH}}}-\text{CH}-\text{CH}_2$

La propiophénone instable est difficilement isolable. Il est donc impossible de préparer son époxyde par oxydation directe. Par contre la réaction de l'iodométhylate (I) de la base de Mannich avec l'eau oxygénée conduit à l'époxyde désiré (42).

Cette réaction est analogue à l'emploi des sels quaternaires des bases de Mannich comme précurseurs des cétones insaturées dans la réaction de Mickaël (43).



Les spectres R.M.N. des époxycétones sont donnés dans le tableau I.

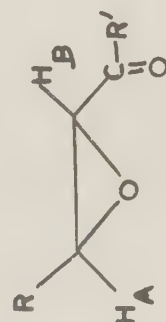
Nous avons alors fait réagir les hydrazines NN' disubstituées sur les époxycétones décrites précédemment. Mais, contrairement à ce que nous attendions, nous n'avons pas obtenu les pyrazolidones-4.

En effet, par action de la diméthyl-1,2 hydrazine sur l'époxyde de la chalcone, nous obtenons un produit dont l'analyse centésimale correspond à la formule brute $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ 1. Ce produit est soluble dans

TABLEAU I

SPECTRE R.M.N. DES EPOXYCETONES DANS CDCl_3

Produit de départ	Produit obtenu	Rdt	H_A	H_B	R	H_0	R'	$H_{m,p}$	
		85 %	4,26 (d)	4,10 (d)	7,41 (s)	7,87-8,10 (m)	7,50-7,66 (m)		$J_{H_A H_B} = 2 \text{ Hz}$
		50 %	4,0 (d)	3,5 (d)	2,16 (s)	7,33 (s)			$J_{H_A H_B} = 2 \text{ Hz}$
		70 %	3,13 (m)	4,0 (d)	1,5 (d) $J=5 \text{ Hz}$	7,83-8,13 (m)	7,33-7,66 (m)		$J_{H_A H_B} = 2 \text{ Hz}$
		60 %	3,0 (m)	4,3 (m)	3,0 (m)	7,77-8,17 (m)	7,23-7,77 (m)		
		70 %	4,91 (d)	4,41 (d)	7,91-8,44 (m)	7,54-7,91 (m)			$J_{H_A H_B} = 2 \text{ Hz}$

* spectre dans 1e DMSO- d_6

le chloroforme, l'eau, le méthanol et l'éthanol. Son spectre R.M.N. dans le deutérochloroforme montre :

- un seul pic N-CH₃ à 3,77 ppm,
- un seul pic phényl à 7,33 ppm.

Ce produit 1, après dissolution dans le chloroforme, est traité par un courant d'acide chlorhydrique gazeux pour conduire à un produit cristallisé dont l'analyse centésimale correspond à la formule brute C₁₇H₁₇N₂OCl 2. Par conséquent, il y a eu remplacement d'un hydroxyle par un chlore.

Le spectre R.M.N. du produit 2 dans le DMSO-d₆ présente :

- un pic unique N-CH₃ à 4,10 ppm,
- un pic unique phényl à 7,73 ppm.

Le déblindage important du N-CH₃ par rapport à une structure pyrazolidine (2,40 ppm) nous a amené à envisager pour 2 une structure du type pyrazolium. En effet, le spectre R.M.N. dans le DMSO-d₆ de l'iodure de diméthyl-1,2 diphényl-3,5 pyrazolium (44) 3 présente :

- un pic unique à N-CH₃ à 4,14 ppm,
- un pic unique C₆H₅ à 7,71 ppm.

De même, le spectre ultra-violet des produits 2 et 3 nous confirme dans cette hypothèse.

Les valeurs des longueurs d'onde des maxima d'absorption sont les suivantes :

Produit 2 $\lambda_{\max}$ (EtOH) = 282 nm

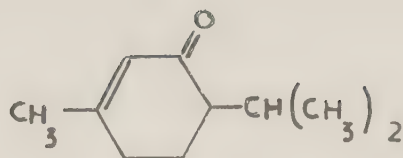
Produit 3 $\lambda_{\max}$ (EtOH) = 260 nm.

L'effet bathochromique de 22 nm s'explique par la présence de l'hydroxyle en position-4. Ainsi,

- pour le benzène : $\lambda_{\max}$ (H₂O) = 254 nm,
- pour le phénol C₆H₅-OH : $\lambda_{\max}$ (H₂O) = 270 nm

De même,

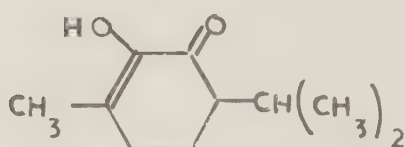
- pour la pipéritone



$$\lambda_{\max}(\text{EtOH}) = 235 \text{ nm}$$

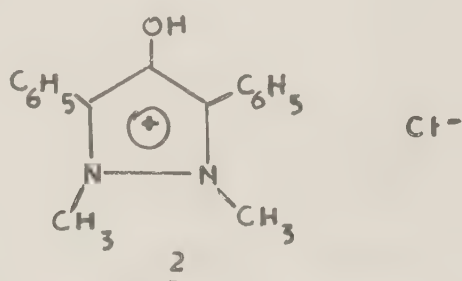
(96)

- pour le diosphénol

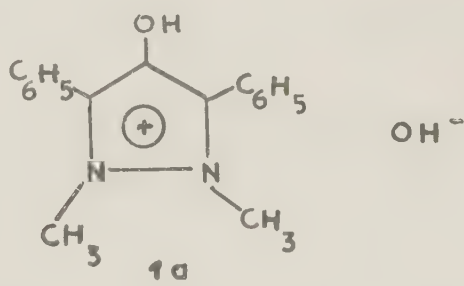


$$\lambda_{\max}(\text{EtOH}) = 274 \text{ nm}$$

L'ensemble des données spectrales nous permet de proposer pour le produit 2 la structure suivante :



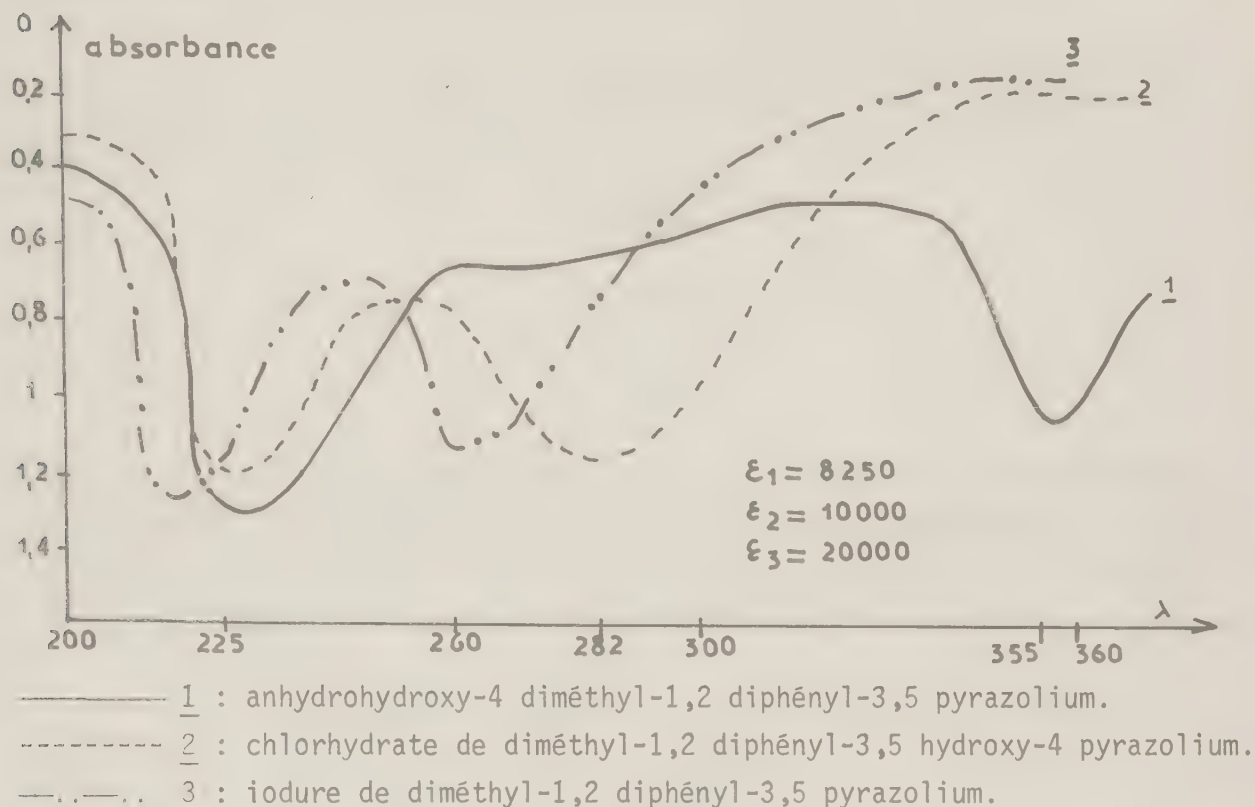
Du point de vue de l'analyse, la différence entre les produits 1 et 2 correspond globalement au remplacement de H_2O par HCl . Nous aurions donc pu envisager que le produit 1 soit le sel de pyrazolium ayant pour anion OH^-



Cependant, le spectre U.V. du produit 1 présente un maximum d'absorption à 355 nm. L'effet bathochromique important constaté (73 nm) ne peut être imputé au changement d'anion. Ceci laisse supposer pour cette molécule un niveau d'énergie pour l'état excité inférieur à celui du chlorure de pyrazolium 2. Il nous semble donc vraisemblable qu'une des représentations possibles de la structure de 1 soit une forme dipolaire. En

effet, il est possible d'envisager pour cette structure dipolaire une transition $n \rightarrow \pi^*$ à des longueurs d'onde élevées.

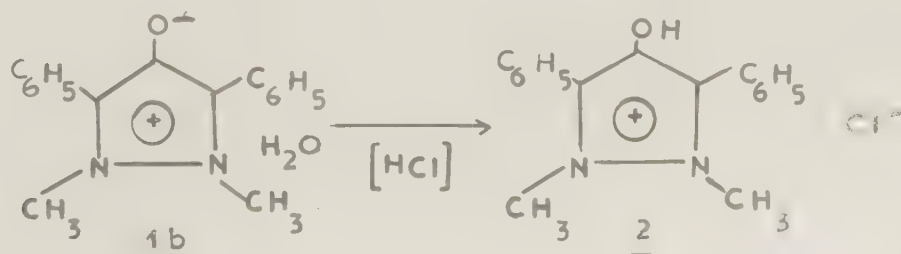
Dans le schéma ci-dessous, nous représentons les différents spectres U.V. des produits 1, 2, 3.



Nous avons vérifié que l'addition d'une trace d'acide dans la cellule contenant le produit 1 transformait le spectre U.V. en celui de 2

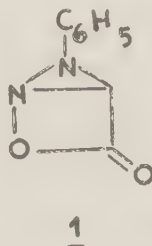
Une structure dipolaire 1b est normalement attendue lorsqu'on traite le chlorhydrate 2 par une base forte, telle que l'anion OH^-

Par passage d'un courant d'acide chlorhydrique gazeux sur le produit 1b, celui-ci fixe un proton pour conduire au produit 2 suivant le schéma :



Il est intéressant de noter que le composé 1b est le premier exemple de composé mésoïonique dérivant d'une structure pyrazolique. Cette structure 1b est à rapprocher de celle des sydnones et autres composés mésoïoniques déjà décrits dans la littérature, dont nous donnerons un bref aperçu sur la synthèse et les caractéristiques physico-chimiques.

En 1935, EARL et MACKNEY (45) en traitant le N-nitroso-N phényl glycine par l'anhydride acétique obtiennent le composé 1 auquel ils attribuent le nom de sydnone



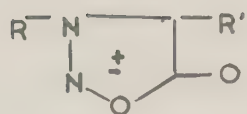
En 1949, BAKER (46) considère ce produit comme un hybride de résonance de structures dipolaires. Le terme "mésoïonique" est alors introduit et le symbole ($\pm$) d'abord suggéré par SIMPSON (47) est adopté pour représenter les distributions électroniques de ce type.

Le composé 1 est alors représenté par la structure 2

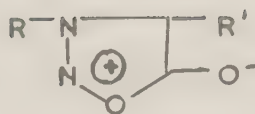


BAKER (46) propose l'appellation "mésoïonique" pour les composés représentant des structures polaires et classe les sydnones dans les "composés mésoïoniques cycliques". Un composé pourra être appelé "mésoïonique" si c'est un composé hétérocyclique à cinq ou six chaînons qui ne peut être représenté de façon satisfaisante par une structure covalente ou polaire. Le noyau porte une charge fractionnaire positive compensée par une charge négative correspondante localisée sur un atome à liaison covalente.

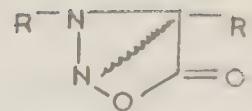
De nombreuses représentations ont été proposées :



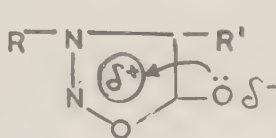
BAKER (48)



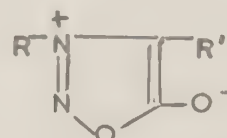
BAKER (49)



EARL (50)



BIEBER (51)



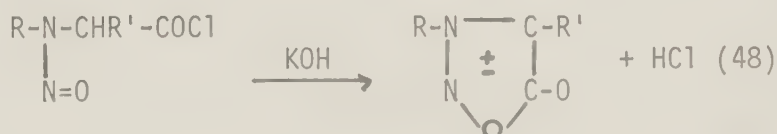
KATRITZKY (52)

Les composés mésoïoniques peuvent être synthétisés selon plusieurs méthodes. Les conditions de formation des noyaux mésoïoniques ne diffèrent pas en principe de celles des noyaux hétérocycliques. Les produits de départ doivent être choisis de telle sorte qu'il y ait formation d'un noyau portant des charges négatives et positives sur des positions non adjacentes du cycle résultant.

a) Formation du cycle par une réaction d'élimination intramoléculaire :

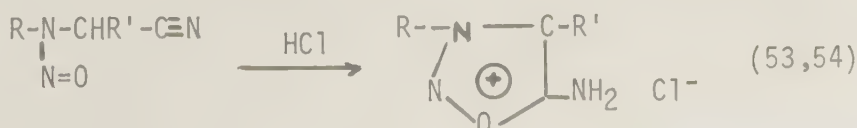
La formation du cycle est accompagnée de l'élimination d'une molécule donnée, en général de l'eau, à partir du produit de départ.

De nombreux composés mésoïoniques du type oxo sont préparés par cette voie.



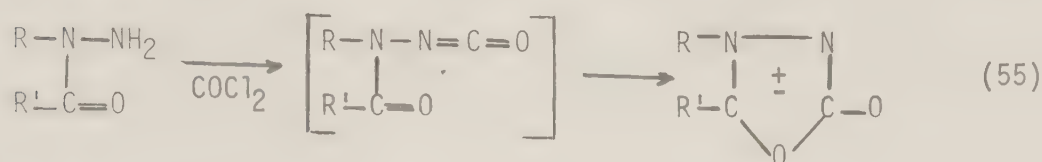
b) Formation du cycle par addition intramoléculaire entre deux groupes insaturés avec migration d'un proton formyl :

Les composés mésoïoniques du type iminé sont préparés par cette méthode. La réaction procède d'abord par une protonation d'un groupe insaturé, fermeture du cycle et déprotonation.



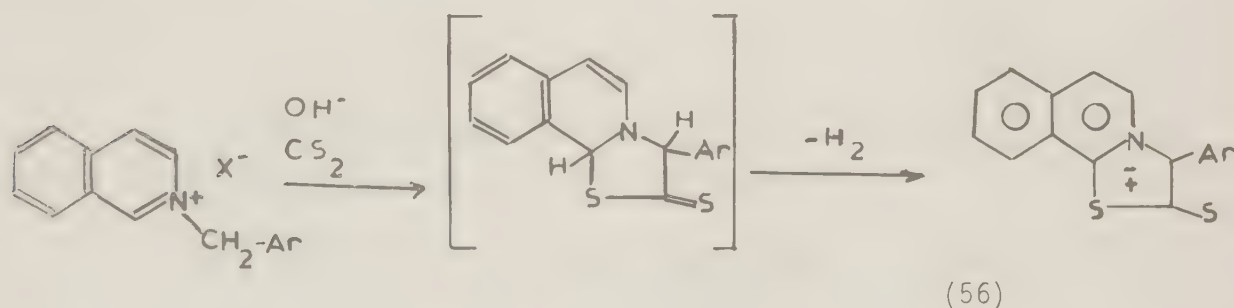
c) Formation du cycle par addition intramoléculaire entre deux groupes insaturés :

Ce type de formation du cycle est illustré par la formation d'"isosydnone". Les intermédiaires, en général, ne sont pas isolables.



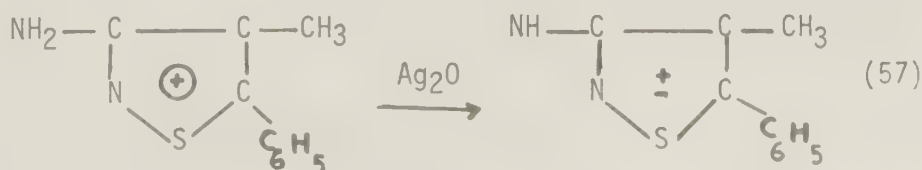
d) Déshydrogénation d'un noyau hétérocyclique :

La formation du cycle mésoïonique se fait par élimination de deux atomes d'hydrogène à partir de deux positions non adjacentes du noyau hétérocyclique.



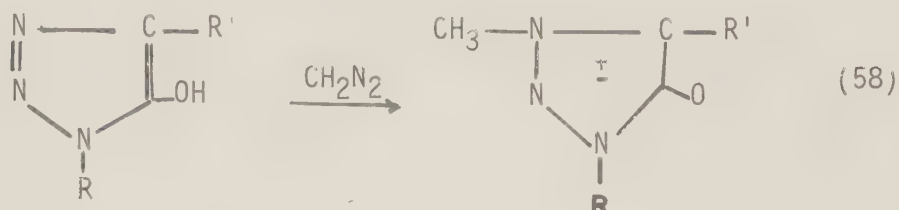
e) Déhydratation ou déshydrohalogénéation d'une base quaternaire ou du sel d'un noyau hétérocyclique :

Si la structure des chlorhydrates d'imine sydnone et des composés similaires synthétisés par les réactions de type b) est mieux représentée par les sels quaternaires, la préparation des bases libres à partir des sels peut être considérée comme une étape de la formation du noyau mésoïonique

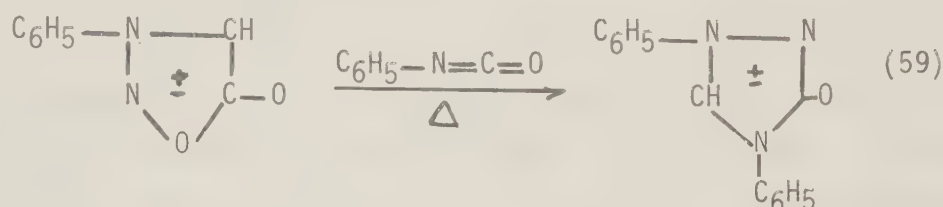


f) Alkylation du noyau hétérocyclique :

Dans quelques cas, le noyau mésoïonique est directement formé par alkylation du noyau hétérocyclique.



g) Formation du cycle par cycloaddition :



Après cette étude sur la synthèse des sydnones, nous allons donner un bref aperçu sur leurs propriétés physiques.

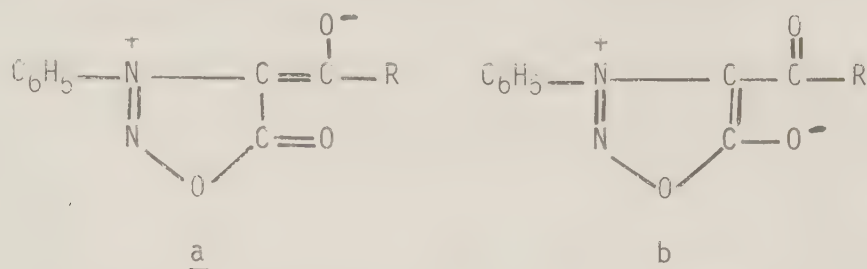
Propriétés physiques

a) Spectre ultra-violet :

L'étude du spectre ultra-violet de diverses sydnones substituées montre que les alkylsydnones en général présentent un maximum d'absorption à environ 290 mμ. Ce maximum subit un effet bathochromique dans le cas de sydnones substituées par un groupement aryle, effet bathochrome dû à la conjugaison. Ainsi, la phényl-3 sydnone présente un maximum d'absorption à 310 mμ (84) alors que la méthyl-3 phényl-4 sydnone présente un maximum à 317 mμ (85). STEWART (85) en comparant ces deux valeurs en conclut que la conjugaison avec le cycle de la sydnone d'un groupe aryl en position 4 est plus efficace que celle d'un substituant en position-3.

Un effet bathochromique encore plus important est observé avec la diphenyl-3,4 sydnone qui présente un maximum d'absorption à 340 mμ (86).

Un substituant acyle en position-4 présente également un effet bathochrome considérable ; ainsi la phényl-3, acyl-4 sydnone montre un maximum d'absorption à 324 m μ (86). Ce résultat montre que des structures telles que a et b contribuent pour une grande part aux hybrides de résonance.



Les positions des maximum d'absorption des sydnones dépendent du solvant utilisé. L'effet stérique sur la conjugaison entre la sydnone et le groupement phényl a également été étudié (87, 88). L'intensité du maximum d'absorption diminue considérablement pour les phényl-3 sydnones possédant un groupe éthyle ou méthyle en position ortho sur le groupement phényle. Ceci résulte d'une inhibition à la coplanéité des deux noyaux.

b) Spectre infra-rouge :

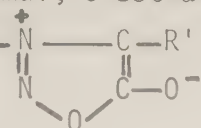
Une étude du spectre infra-rouge d'un certain nombre de sydnones montre que la bande du carbonyle apparaît entre 1730-1830 cm⁻¹ (en général 1750-1770 cm⁻¹). L'absorption du carbonyle, en général, apparaît sous forme d'un pic unique mais dans quelques cas on obtient un doublet que l'on suppose dû à la résonance de Fermi (89, 90).

L'absorption du carbonyle apparaît dans une région qui, en général, est celle des esters (1735-1750 cm⁻¹) ou des γ -lactones (1770 cm⁻¹).

L'intensité de la bande carbonyle des sydnones (6-12.10⁴ l/mole cm²) est plus élevée que celle des composés carbonyles usuels (cétones et aldéhydes 1,5-2,4 ; esters 2,5-4,1, amides 3,7-5,7 ; butyrolactones 4,2.10⁴). Cette valeur diminue pour des sydnones possédant un groupe attracteur d'électrons en position-4.

Cependant, en l'absence de modèle satisfaisant pour représenter les sydnones, il serait erroné de conclure, à partir seulement de la

position et de l'intensité de la bande carbonyle, que les sydnones ont un groupe carbonyle normal, c'est-à-dire que la contribution d'une structure dipolaire telle que $R-\overset{+}{N}-C-R'$ à l'ensemble des hybrides de résonance soit négligeable

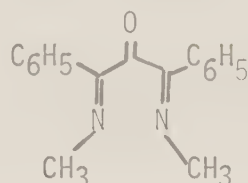


Ce rappel sur les spectres U.V. et I.R. des sydnones nous permet de remarquer que le produit 1 présente un maximum d'absorption en U.V.

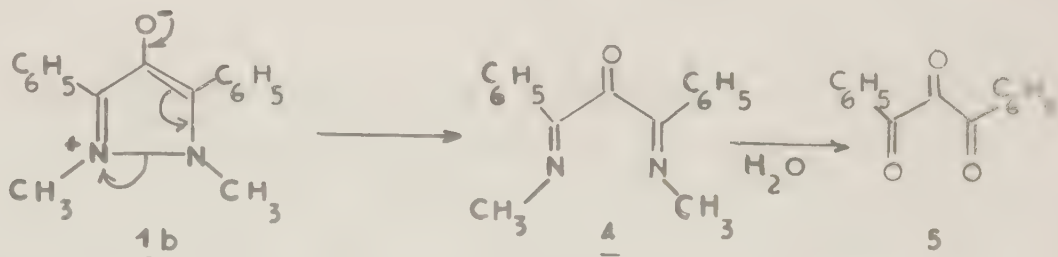
$\lambda_{\max}$ (EtOH) = 355 nm, voisin de celui de la diphényl-3,4 sydnone $\lambda_{\max} = 340$ nm. Ce résultat confirme notre hypothèse selon laquelle le produit 1 possède une structure mésoionique.

Par contre en I.R. le produit 1 ne présente pas de bande carbonyle.

Ce résultat sera étudié ultérieurement mais il permet déjà de rejeter une structure ouverte du type suivant :

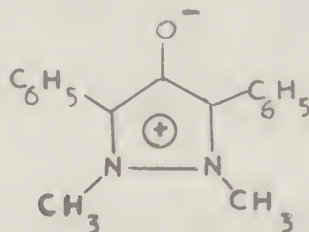


structure provenant de l'ouverture du composé mésoionique 1b selon le schéma ci-dessous :

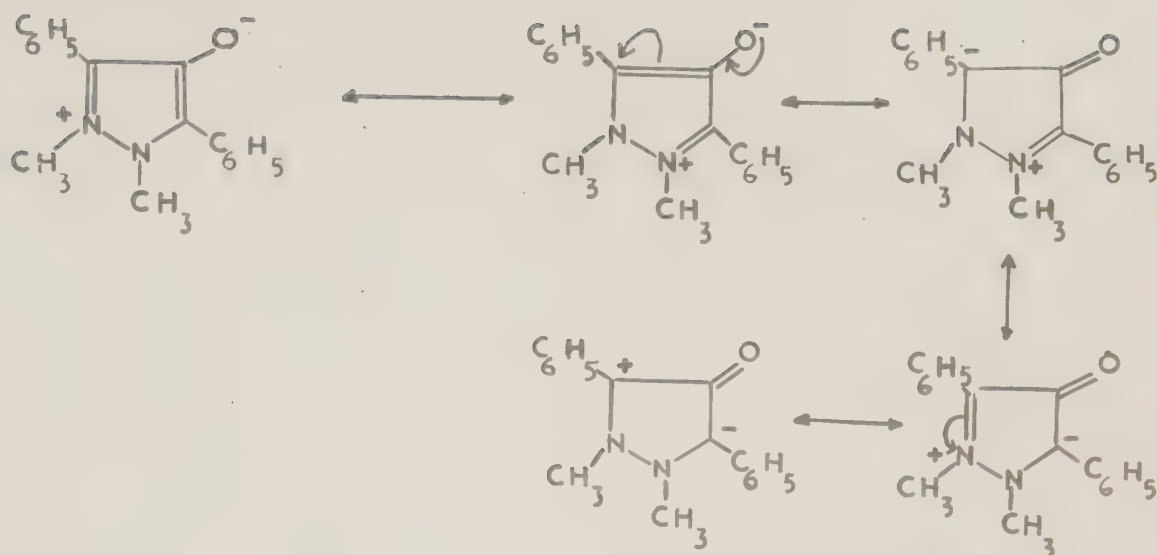


Le produit 4 instable, conduirait par hydrolyse au produit 5.

De plus, ceci nous permet de penser que dans le composé mésoionique 1b, le poids d'une forme dipolaire telle que :



est importante vis-à-vis des autres formes de résonance qui feraient apparaître un caractère de double liaison pour le carbonyle suivant les modèles ci-dessous :



Le produit 2 traité par la soude conduit au produit 1b comme le confirment les spectres ultra-violet. Notre hypothèse selon laquelle l'anion OH^- peut arracher un proton à l'hydroxyle en position-4 du produit 2 pour conduire au composé mésoionique 1b est par conséquent vraisemblable.

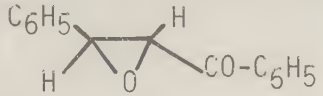
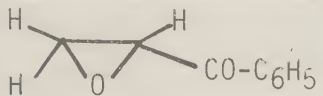
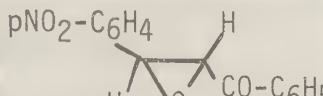
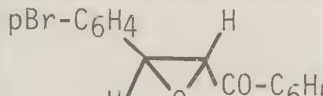
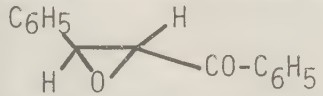
Le composé mésoionique obtenu 1 représente la forme d'oxydation supérieure de la pyrazolidone-4 attendue. Pour expliquer sa formation, nous devons faire intervenir une oxydation par l'air de l'intermédiaire e. En effet, la réaction des hydrazines NN' disubstituées sur les époxycétones sous atmosphère d'azote redonne les produits de départ inchangés.

La première étape de la réaction sera l'attaque de l'hydrazine sur le carbonyle, ce dernier étant beaucoup plus réactif que le carbone époxydique, pour conduire à l'intermédiaire c. Dans le milieu réactionnel, nous sommes en présence d'un agent nucléophile (hydrazine) plus réactif que l'azote en δ du $\text{N}^+ \text{R}_1$. Il est donc vraisemblable qu'il y aura attaque du nu-

cléophile NuH sur le carbone époxydique pour donner après déprotonation l'intermédiaire e, lequel, par oxydation par l'air, conduira à f, ce dernier pouvant se cycliser suivant le mécanisme ci-dessous :

TABLEAU II

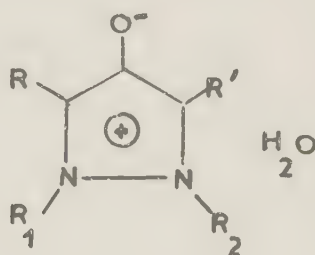
SYNTHÈSE DES COMPOSÉS MESOIONIQUES

Epoxycétones	Hydrazines	Produit obtenu
	CH ₃ -NH-NH-CH ₃	anhydro hydroxy-4 diméthyl-1,2 diphényl-3,5 pyrazolium <u>1b</u>
	CH ₃ -NH-NH-CH ₃	anhydro hydroxy-4 diméthyl-1,2 phényl-3 pyrazolium <u>7</u>
	CH ₃ -NH-NH-CH ₃	anhydro hydroxy-4 diméthyl-1,2 phényl-3 p-nitrophényl-5 pyrazolium <u>8</u>
	CH ₃ -NH-NH-CH ₃	anhydro hydroxy-4 diméthyl-1,2 phényl-3 p-bromophényl-5 pyrazolium <u>9</u>
	CH ₃ -NH-NH-C ₆ H ₅	anhydro hydroxy-4 méthyl-1 triphényl-2,3,5 pyrazolium <u>10</u>

Les composés mésoioniques obtenus sont caractérisés par leur spectre R.M.N. Les valeurs des déplacements chimiques sont données en unités de δ par rapport au T.M.S.

TABLEAU III
R.M.N. DES COMPOSES MESOIONIQUES

Produit	Solvant	R ₁	R ₂	R	R'
R ₁ =R ₂ =CH ₃ R=R'=C ₆ H ₅ <u>1b</u>	CDCl ₃	3,77 (s)		7,33 (s)	
R ₁ =R ₂ =CH ₃ R=pNO ₂ -C ₆ H ₄ <u>8</u> R'=C ₆ H ₅	DMSO-d ₆	3,96 (s)		7,83-8,53 (m)	7,6 (s)
R ₁ =R ₂ =CH ₃ R=R'=C ₆ H ₅ <u>1b</u>	CF ₃ CO ₂ H	4,07 (s)		7,6 (s)	
R ₁ =R ₂ =CH ₃ R=pBr-C ₆ H ₄ <u>9</u> R'=C ₆ H ₅	CF ₃ CO ₂ H	4,07 (s)		7,33-7,95 (m)	



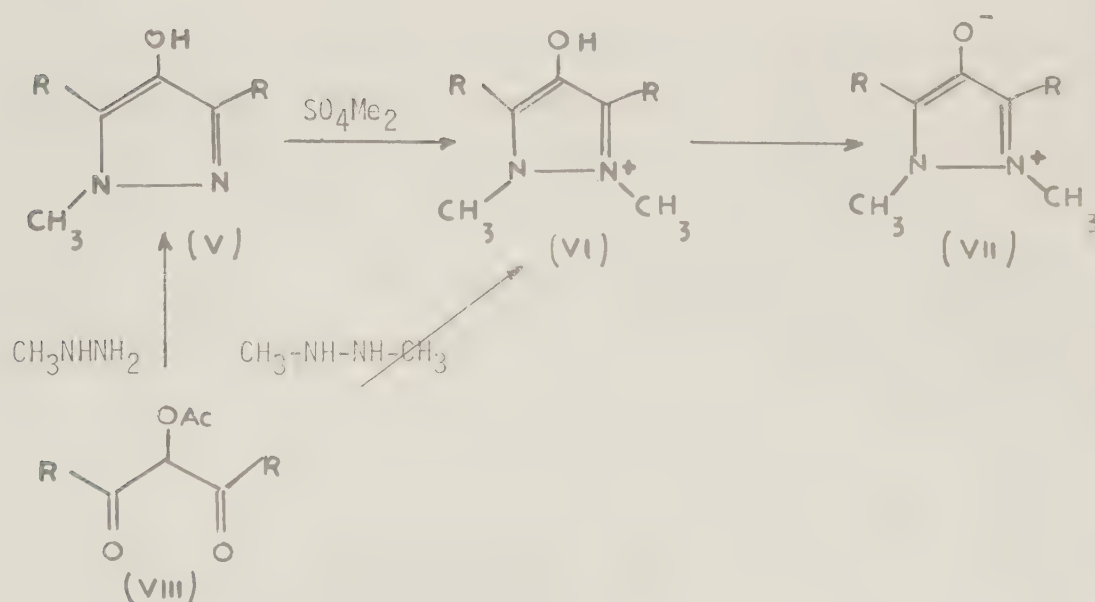
Toutefois, au cours d'un exposé au 3ème Congrès International de Chimie hétérocyclique au Japon, M.J. NYE, O'HARE et TANG ont décrit la synthèse et donné quelques propriétés physico-chimiques des systèmes analogues à ceux que nous avons décrits précédemment.

Cependant, ces auteurs ont utilisé deux voies de synthèse différentes de celle que nous avons mise au point.

- a) méthylation par le sulfate de méthyle du méthyl-1 hydroxy-4 pyrazole (V) pour conduire au sel (VI), ce dernier par échange ionique donnant le composé mésoïonique (VII).
- b) action de la diméthyl-1,2 hydrazine sur le dicéto-acétate (VIII) pour conduire au sel (VI).

Le méthyl-1 hydroxy-4 pyrazole pouvait être préparé par action de la méthyl hydrazine sur le dicéto-acétate (VIII).

L'enchaînement réactionnel est donné dans le schéma ci-dessous :



Le spectre infra-rouge du composé mésoïonique (VII) ne présente pas de pic dans la région du carbonyle. Cependant, la bande carbonyle est identifiée par la méthode de BELLAMY (60) en suivant le spectre infra-rouge de (VII) dans différents mélanges de diméthyl sulfoxyde et d'eau lourde.

Les rendements obtenus par NYE sont en général supérieurs à ceux obtenus par notre méthode. Ce résultat s'explique par le fait que lors du mécanisme de notre réaction de l'époxycétone sur l'hydrazine, nous devons faire intervenir une oxydation par l'air de l'intermédiaire e

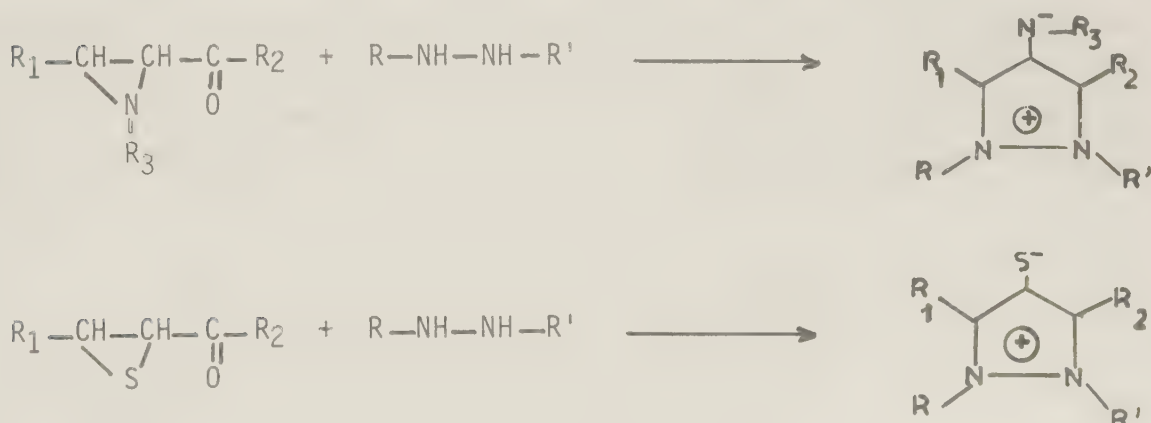
Nous avons repris la méthode décrite par NYE pour préparer les composés mésoioniques que nous n'avions pu obtenir par notre méthode.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau IV

TABLEAU IV
SYNTHESE DES COMPOSES MESOIONIQUES

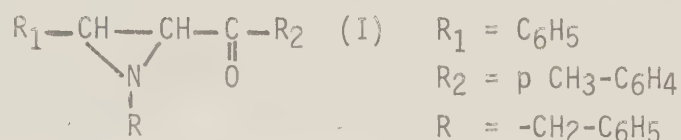
β dicétone α acétoxy	Hydrazine	Produit obtenu
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \parallel \quad \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{OAC} \quad \text{O} \end{array}$	$\text{CH}_3-\text{NH}-\text{NH}-\text{CH}_3$	anhydro-hydroxy-4 tétraméthyl-1,2,3,5 pyrazolium <u>11</u>
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}-\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \parallel \quad \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{OAC} \quad \text{O} \end{array}$	$\text{CH}_3-\text{NH}-\text{NH}-\text{CH}_3$	anhydro-hydroxy-4 triméthyl-1,2,3 phényl-5 pyrazolium <u>12</u>

Notons que notre méthode pourrait être plus intéressante que celle décrite par NYE car elle permettrait une extension à d'autres types de composés mésoioniques dérivant du pyrazole et possédant sur la position -4 des groupes amino ou thiol, selon le schéma suivant :



En effet, la réaction de la phényl hydrazine sur les cétones éthylène imines est bien connue (61).

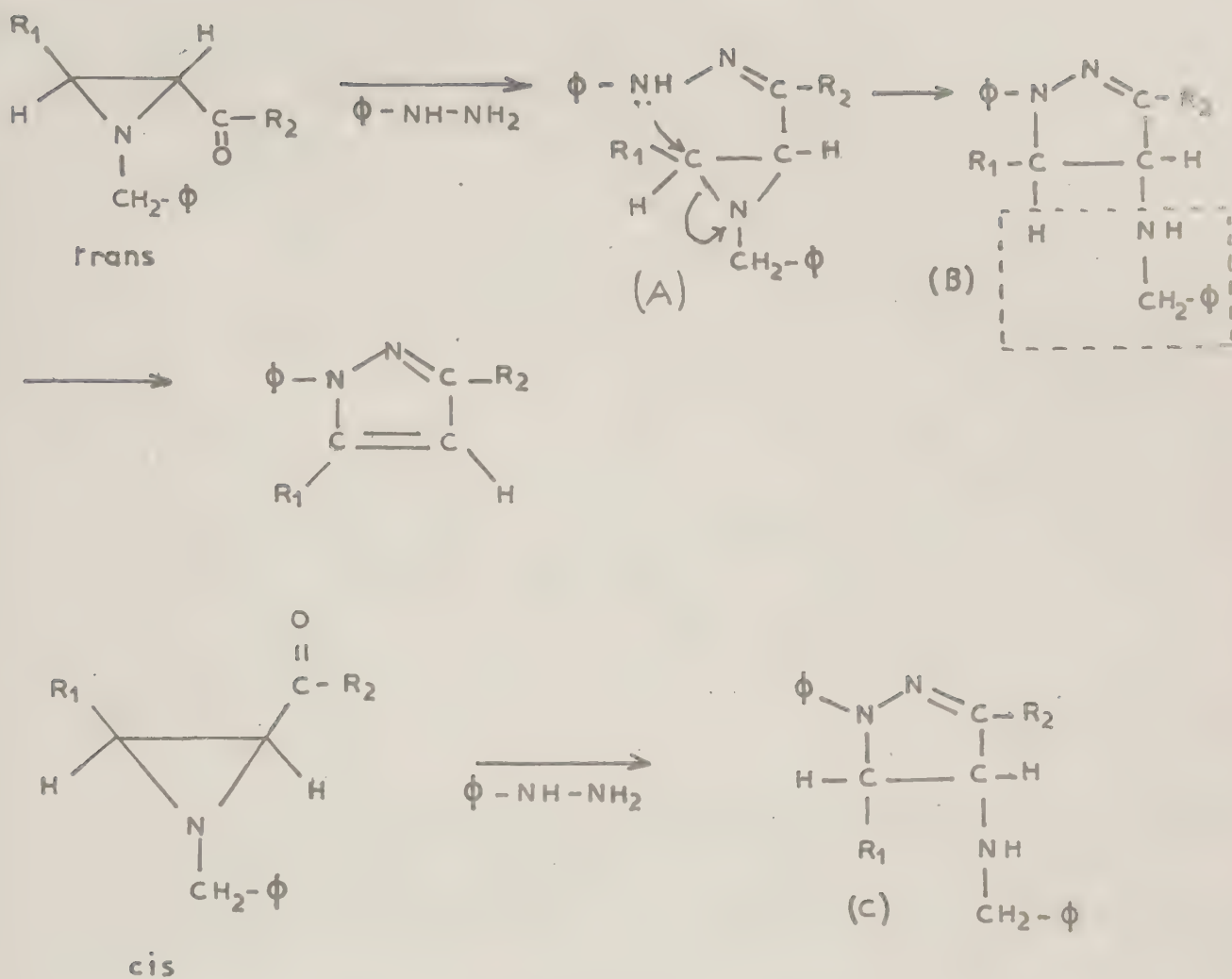
CROMWELL (61) étudie la réaction de la phényl hydrazine sur les isomères cis et trans de la benzyl-1 phényl-2 p toluyl-3 éthylène imine (I).



CROMWELL (61) pense que le pyrazole obtenu résulte de la réaction de la phényl hydrazine avec l'isomère trans de la cétone éthylène imine. Le mécanisme de formation du pyrazole, dans cette hypothèse, inclut probablement la formation de la phényl hydrazone (A) qui, ensuite, subit une ouverture intramoléculaire du cycle à trois chaînons et fermeture pour conduire à la benzylamino-4 pyrazoline (B). La configuration de (B) doit être telle que le groupe benzylamino sur l'atome de carbone-4 et l'hydrogène sur l'atome de carbone-5 soient du même côté du cycle de la pyrazoline. Le composé (B) perd ensuite très rapidement la benzylamine par une réaction intramoléculaire pour former le pyrazole. La perte d'amine serait, d'après ces auteurs (61) une cis-élimination.

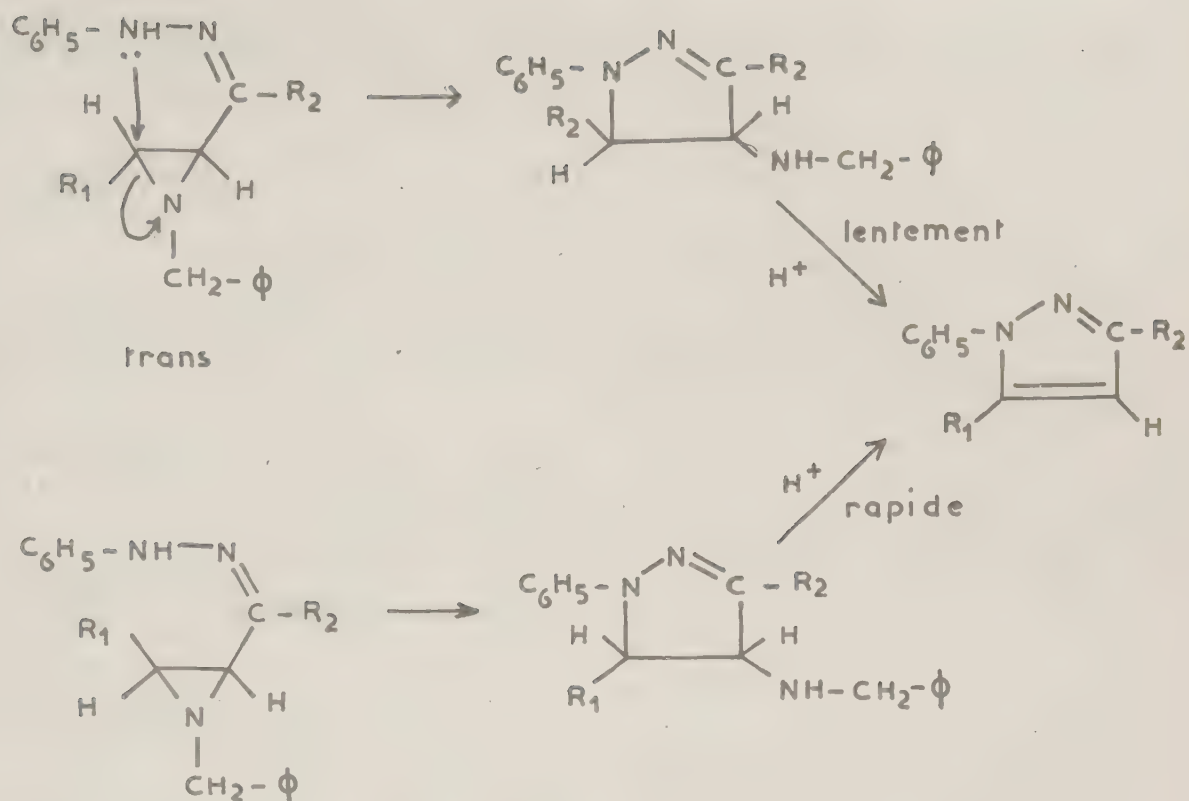
Quant à l'isomère cis, il donnerait la pyrazoline (c), identifiée par les tests des pyrazolines. La formation de l'aminopyrazoline (c) peut s'expliquer par le même mécanisme que celui donné pour la formation de (A) et (B) à partir de la cétone éthylène imine trans. Le groupe benzylamino sur le carbone-4 et l'hydrogène sur le carbone-5 sont sur des côtés opposés du cycle pyrazoline et la perte de benzylamine devient alors peu probable.

La formation du pyrazole et de la pyrazoline (c) est explicitée dans le mécanisme ci-dessous :



Cependant, en 1951, CROMWELL se basant sur les nombreux exemples rapportés dans la littérature, d'après lesquels l'élimination d'eau et d'amines à partir de composés cycliques est préférentiellement trans, pense qu'en fait, la cétone éthylène imine trans devrait conduire à l'aminopyrazoline dans laquelle le groupe amino et l'hydrogène sur le carbone adjacent seraient *cis*.

La cétone éthylène imine *cis* conduirait, quant à elle, au pyrazole attendu :



CROMWELL (63) obtient des résultats similaires par action de la phénylhydrazine sur les isomères *cis* et *trans* de la cyclohexyl-1, méthyl-2 p phénylbenzoyl-3 éthylène imine. L'isomère *trans* donne la pyrazoline alors que l'isomère *cis* conduit au pyrazole correspondant.

L'étude précédente montre que les cétones éthylène imines peuvent réagir avec les hydrazines N mono-substituées pour conduire, soit au pyrazole, soit à la pyrazoline. Il est donc vraisemblable que la réaction des époxycétones sur les hydrazones NN' disubstituées que nous avons mise au point, peut s'étendre au cas de la réaction des cétones éthylène-imines sur les hydrazines NN' disubstituées.

Comme nous l'avons rappelé précédemment, la synthèse des sydnones et autres composés mésoïoniques a connu un grand développement ces dernières années. Il en est de même en ce qui concerne l'étude de leur réactivité dont nous donnerons un bref aperçu.

Une propriété caractéristique du noyau aromatique est sa facilité de donner des réactions de substitution électrophile avec rétention du cycle. Effectivement, les sydnones non substituées en position-4 donnent

lieu à des réactions de substitution électrophile telles que l'halogénéation, la nitration, la sulfonation et l'acylation sur cette position.

a) Halogénéation :

Les sydnones étant assez sensibles vis-à-vis des acides, il est préférable d'effectuer l'halogénéation à basse température ou en présence d'agent neutralisant tel que le carbonate de calcium.

b) Nitration :

La nitration de la phényl-3 sydnone se fait dans un mélange d'acide nitrique et d'acide sulfurique ou de nitrate de potassium dans l'acide sulfurique concentré (64).

c) Sulfonation :

La sulfonation directe de plusieurs sydnones substituées en position-3 a été décrite par certains auteurs (65). Cette sulfonation a lieu en traitant la sydnone par le complexe SO₃-dioxanne dans le dichloréthane à 20-40°.

d) Acylation :

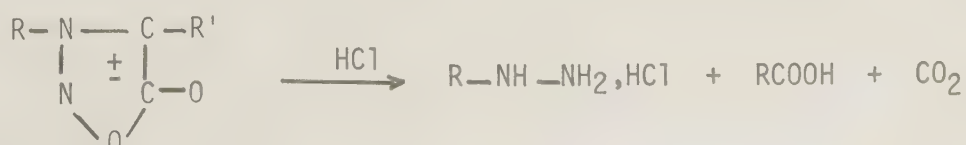
L'acylation se fait par l'anhydride acétique et l'éthérate de trifluorure de bore (66).

e) Introduction d'un métal :

L'hydrogène en position-4 est assez acide pour être remplacé par un atome de lithium (67).

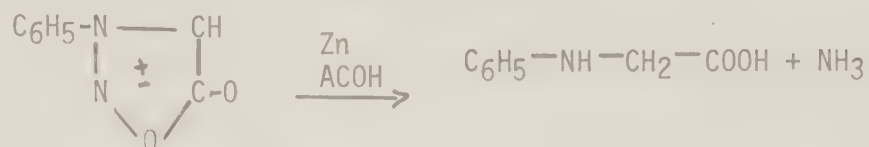
f) Hydrolyse :

Les sydnones en général, traitées par l'acide chlorhydrique concentré, conduisent à un mélange d'hydrazine, d'acide carboxylique et de gaz carbonique comme le montre l'équation suivante (68).

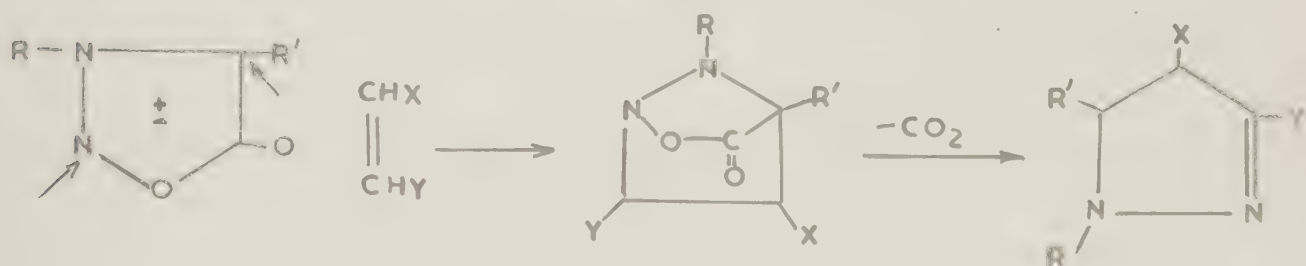


g) Réduction :

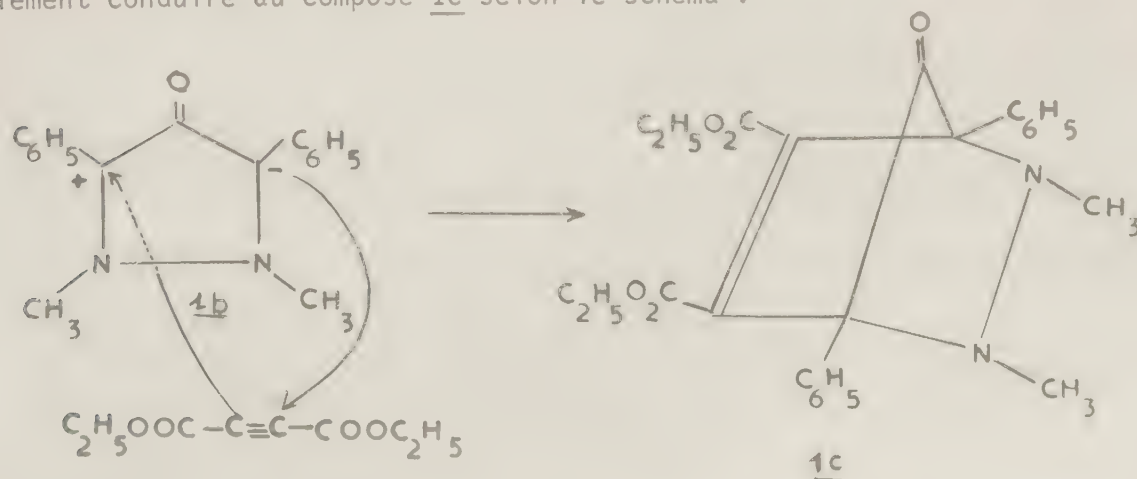
L'hydrogénation de la phényl-3 sydnone par le zinc et l'acide acétique donne la phénylglycine et l'ammoniac (69).

h) Réaction d'addition et d'élimination :

HUISGEN et GRASHEY (70) puis VASIL'EVA (71) ont montré que les sydnones réagissent avec les oléfines et les acétyléniques par une addition dipolaire 1-3, accompagnée d'une décarboxylation ultérieure pour donner un composé hétérocyclique à cinq chaînons. La réaction a lieu généralement en chauffant les composés dans un mélange approprié et procède par une addition sur les positions-2 et -4 du noyau.



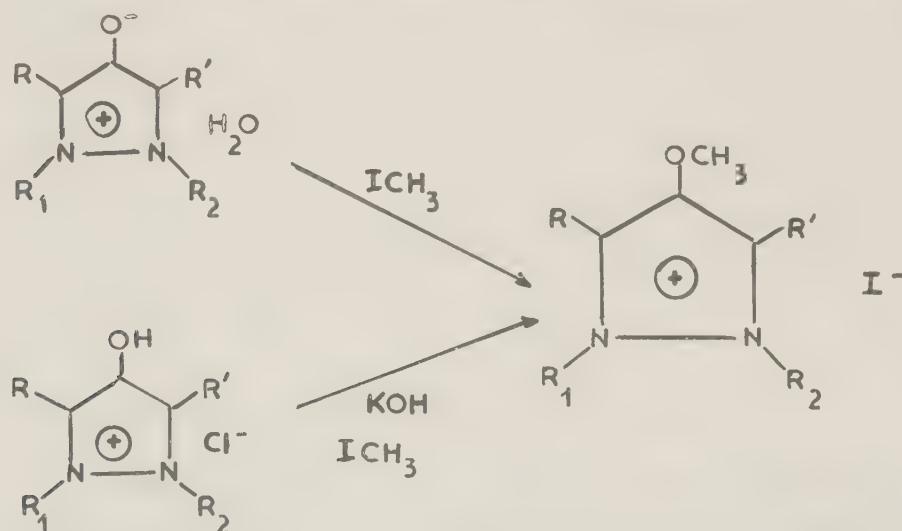
Nous avons alors tenté une cycloaddition dipolaire 1,3 entre le produit 1b et l'acétylène dicarboxylate d'éthyle qui aurait dû normalement conduire au composé 1c selon le schéma :



L'analyse R.M.N. du mélange réactionnel montre que celui-ci ne contient plus de composé mésoïonique de départ 1b. Par chromatographie sur plaque d'alumine, nous observons quatre tâches pouvant correspondre à quatre produits différents. Mais par chromatographie sur colonne d'alumine, nous n'avons pu séparer ces quatre produits.

Il semblerait donc qu'une réaction ait lieu et conduise à des composés de dégradation.

Nous avons alors voulu étudier la méthylation. Pour cela, nous avons traité les composés mésoïoniques que nous avons préparés précédemment, ou leurs chlorhydrates par l'iodure de méthyle.



Les iodures de pyrazolium obtenus sont indiqués dans le tableau V.

TABLEAU V
SYNTHÈSE DES IODURES DE PYRAZOLIUM

Produit de départ	Produit obtenu
<u>1b</u> <u>2</u>	Iodure de diméthyl-1,2 diphényl-3,5 méthoxy-4 pyrazolium <u>13</u>
Chlorhydrate de <u>11</u>	Iodure de tétraméthyl-1,2,3,5 méthoxy-4 pyrazolium <u>14</u>
Chlorhydrate de <u>12</u>	Iodure de triméthyl-1,2,3 phényl-5 méthoxy-4 pyrazolium <u>15</u>

Les iodures de pyrazolium que nous avons obtenus sont caractérisés par leur spectre R.M.N. dans CDCl_3 (Tableau VI).

TABLEAU VI
SPECTRE R.M.N. DES IODURES DE PYRAZOLIUM

Produit	R_1	R_2	R	R'	OCH ₃
$R_1=R_2=\text{CH}_3$ $R=R'=\text{C}_6\text{H}_5$ <u>13</u>	4,23 (s)		7,30-7,90 (m)		3,47 (s)
$R_1=R_2=R=R'=\text{CH}_3$ <u>14</u>	4,17 (s)		2,47 (s)		3,83 (s)
$R_1=R_2=R'=\text{CH}_3$ $R=\text{C}_6\text{H}_5$ <u>15</u>	4,30 (s)	4,13 (s)	7,63 (s)	2,53 (s)	3,63 (s)

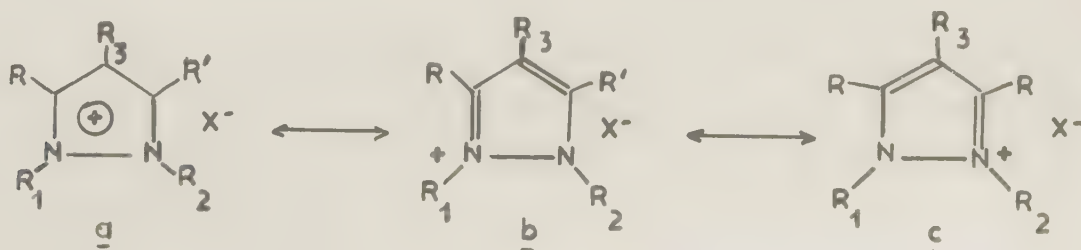
Un aspect intéressant des iodures de pyrazolium est leur réduction par l'hydrure de lithium et d'aluminium. Nous allons donc dans la suite de notre travail étudier cette réduction.

1) Réduction des iodures de pyrazolium :

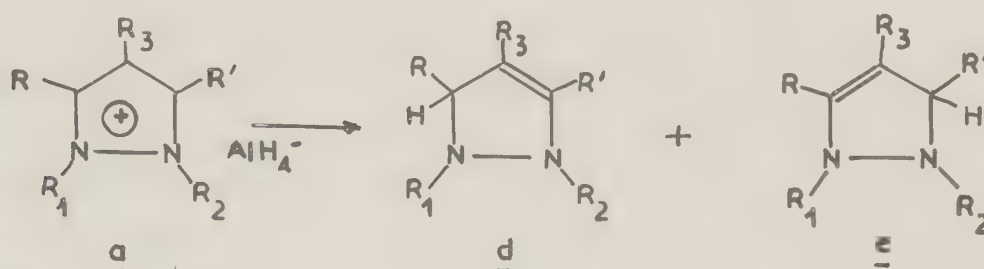
La réduction des sels de pyrazolium par l'hydrure de lithium et d'aluminium a été étudiée pour la première fois par des chercheurs de notre laboratoire (72). Elle conduit à trois sortes de produits : des pyrazolines-3, des pyrazolidines et des allyl-hydrazines.

OMAR et EL'TSOV (91) ont récemment étendu la réduction des sels de pyrazolium au borohydrure de sodium.

En raison de leur caractère aromatique, les sels de pyrazolium a peuvent être représentés par les deux formes de résonance b et c.



L'attaque de l'hydrure peut alors se produire sur les atomes de carbone des positions -3 et -5, centres électrophiles du pyrazolium (équation 1).



Ces chercheurs (72) constatent que par réduction des sels de pyrazolium par l'hydrure de lithium et d'aluminium, ils obtiennent de préférence la pyrazoline-3 et que l'emplacement de la double liaison est fonction des substituants se trouvant sur le cycle. Certains sels de pyrazolium conduisent en plus à la formation de pyrazolidines et à des produits d'ouverture ; ces derniers provenant d'une réaction d'hydrogénéolyse du composé intermédiaire.

Si le pyrazolium a est substitué par un phényle en position -2 ou -3, ils obtiennent la pyrazoline-3 dont la double liaison est conjuguée au C-phényle ou au N-phényle.

D'autre part, quand deux phényles se trouvent en positions -1 et -3, l'emplacement de la double liaison dépend du substituant en -5. Ils obtiennent la pyrazoline-3 dont la double liaison est conjuguée au C-phényle si le substituant en -5 est $\text{R}=\text{H}$ et deux pyrazolines-3, l'une conjuguée au C-phényle et l'autre au N-phényle si $\text{R}=\text{CH}_3$.

Les iodures de pyrazolium que nous avons préparés sont voisins de ceux décrits par ces chercheurs (72) et nous pourrions également les réduire par l'hydrure de lithium et d'aluminium ou par le borohydrure de sodium.

Nous avons alors réduit l'iodure de diméthyl-1,2, diphényl-3,5 méthoxy-4 pyrazolium 13 par l'hydrure de lithium et d'aluminium, en solution étherée. Nous obtenons avec un rendement de 30 % la diméthyl-1,2 diphényl-3,5 méthoxy-4 pyrazoline.

La réduction de cet iodure de pyrazolium 13 par le borohydrure de sodium, dans l'éthanol, conduit également à la diméthyl-1,2 diphényl-3,5 méthoxy-4 pyrazoline, mais avec un rendement de 60 %.

Ce résultat s'explique facilement. L'iodure de pyrazolium 13 est totalement insoluble dans l'éther et la réduction par LiAlH_4 devra se faire entre deux milieux hétérogènes. Mais cet iodure de pyrazolium est soluble dans l'éthanol et la réduction par le borohydrure de sodium en milieu éthanolique sera plus efficace et conduira par conséquent à des rendements plus élevés.

Les iodures de pyrazolium 14 et 15 seront réduits par le borohydrure de sodium dans l'éthanol.

Les produits obtenus par réduction des iodures de pyrazolium figurent dans le tableau VII.

Du tableau VII, nous constatons que, d'une manière générale, la pyrazoline-3 prédomine. Les iodures de pyrazolium 13 et 15 ne conduisent qu'à la pyrazoline-3 correspondante. Par contre, l'iodure de pyrazolium 14 conduit par réduction au mélange dans des proportions égales de pyrazoline-3 et de pyrazolidine. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par les auteurs (72). En effet, ces derniers, par réduction des sels de pyrazolium, obtenaient de préférence la pyrazoline-3. Par réduction de l'iodure de tétraméthyl-1,2,3,5 pyrazolium, un seul produit était obtenu : la tétraméthyl-1,2,3,5 pyrazolidine.

Les pyrazolines-3 sont caractérisées par leurs spectres R.M.N. dans CDCl_3 : Tableau VIII.

De l'examen du tableau VIII, nous constatons que la pyrazoline 15a est telle que la double liaison est conjuguée au C-phényle. En effet, en R.M.N., le méthyle en position 3 présente un doublet, c'est-à-dire est couplé avec un atome d'hydrogène geminal. Ce résultat est en accord avec celui obtenu par les auteurs (72).

L'iodure de pyrazolium 15 peut être représenté par deux formes de résonance et la réduction par le borohydrure de sodium pourra

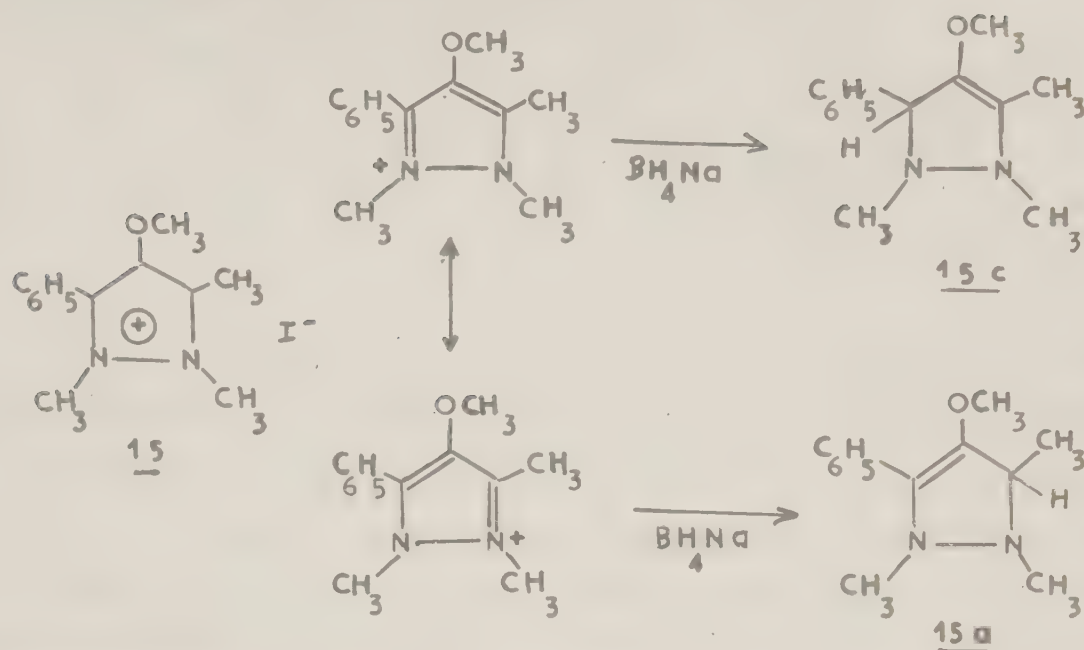
TABLEAU VII : REDUCTION PAR BH_4Na DES IODURES DE PYRAZOLIUM

Iodure de pyrazolium	Produits obtenus	Rdt relatif		Rdt relatif	Rdt global
Iodure de diméthyl-1,2 diphényl-3,5 méthoxy-4 pyrazolium <u>13</u>	diméthyl-1,2 diphényl-3,5 méthoxy-4 pyrazoline <u>13a</u>				60 %
Iodure de tétraméthyl-1,2,3,5 méthoxy-4 pyrazolium <u>14</u>	tétraméthyl-1,2,3,5 méthoxy-4 pyrazoline <u>14a</u>	50 %	tétraméthyl-1,2,3,5 méthoxy-4 pyrazolidine <u>14b</u>	50 %	15 %
Iodure de triméthyl-1,2,3 phényl-5 méthoxy-4 pyrazolium <u>15</u>	triméthyl-1,2,3 phényl-5 méthoxy-4 pyrazoline <u>15a</u>				25 %

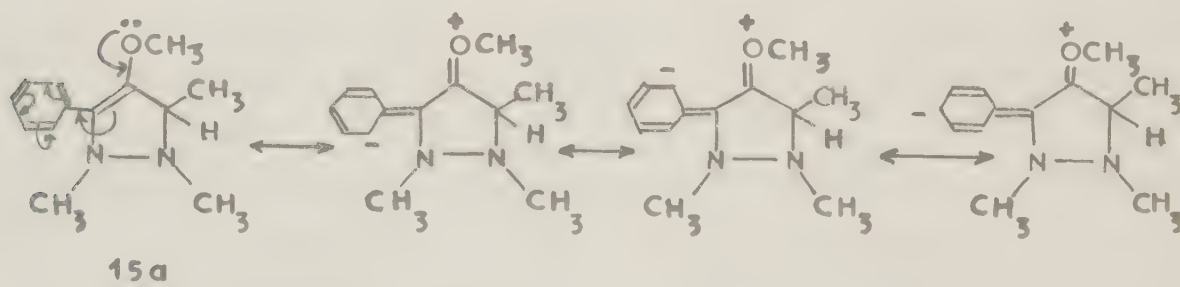
TABLEAU VIII : SPECTRES R.M.N. DES PYRAZOLINES-3

Pyrazoline-3	R ₁	R ₂	R	R'	OCH ₃	H
R ₁ =R ₂ =CH ₃ R=R'=C ₆ H ₅ <u>13a</u>	2,6(s)	2,7 (s)	7,17-7,83 (m)	1,13(d) J = 6 Hz	3,37(s)	4,5(s)
R ₁ =R ₂ =R'=CH ₃ 14a	2,47(s)	2,40(s)			3,33(s)	masqué
R ₁ =R ₂ =R'=CH ₃ R=C ₆ H ₅ <u>15a</u>	2,63 (s)		7,17-7,73 (r)	1,40(d) J = 6 Hz	3,57	3,36

conduire à deux pyrazolines-3 selon le schéma suivant :



La pyrazoline 15a est stabilisée par résonance et se formera préférentiellement.

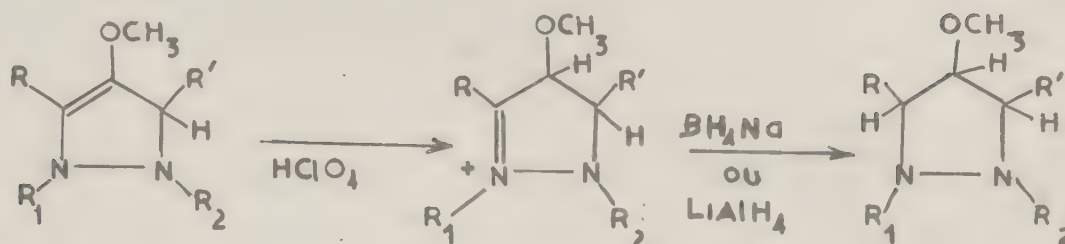


Etude de la réduction des pyrazolines-3

La diméthyl-1,2 diphényl-3,5 méthoxy-4 pyrazoline 13a n'est pas réduite par AlLiH_4 dans l'éther ou le T.H.F. Ce résultat est en accord avec ceux de HINMAN (92) et de certains chercheurs du laboratoire (72,93), à savoir que les pyrazolines-3, comme la plupart des énamines (94) ne sont pas réduites par l'hydruide de lithium et d'aluminium.

Par contre, la pyrazoline-3 en milieu acide perchlorique, conduit au perchlorate de pyrazolinium-2 correspondant (72). Ce sel pourra facilement être réduit par LiAlH_4 ou le borohydrure de sodium en

pyrazolidine selon le schéma ci-dessous :



Nous avons ainsi obtenu par réduction par BH_4Na du perchlorate de diméthyl-1,2 diphényl-3,5 méthoxy-4 pyrazolinium-2 16 la diméthyl-1,2, diphényl-3,5 méthoxy-4 pyrazolidine 13b.

Dans le tableau IX, nous donnons le spectre R.M.N. des pyrazolidines 13b et 14b, cette dernière étant obtenue, comme nous l'avons signalé précédemment, par réduction directe de l'iodure de pyrazolium 14

TABLEAU IX
SPECTRES R.M.N. DES PYRAZOLIDINES

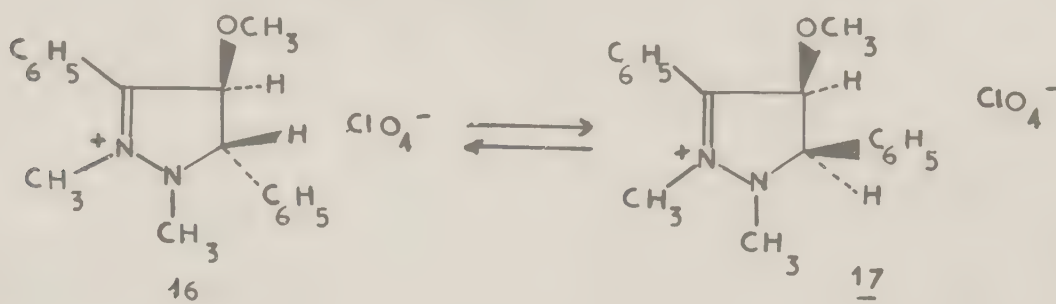
Pyrazolidine	Solvant	R ₁	R ₂	R	R'	OCH ₃	H _A	H _B	H _C
R ₁ =R ₂ =CH ₃ R=R'=C ₆ H ₅ <u>13b</u>	CCl ₄	2,37 (s)	2,30 (s)	7,07-7,60 (m)		2,66 (s)	3,33-3,66 (m)		
R ₁ =R ₂ =R =R'=CH ₃ <u>14b</u>	CDCl ₃					3,33			

La pyrazolidine 14b n'ayant pu être obtenue à l'état pur (mélange 50-50 de 14b et 14a), son spectre R.M.N. n'est pas analysable.

D'après le tableau IX, nous constatons que la pyrazolidine 13b présente un seul méthoxy à 2,66 ppm. Il s'agit donc d'un produit unique. Cependant, la présence de deux N-méthyle indique une non équivalence des deux faces de la molécule.

L'étude de la stéréochimie de la pyrazolidine 13b est intéressante.

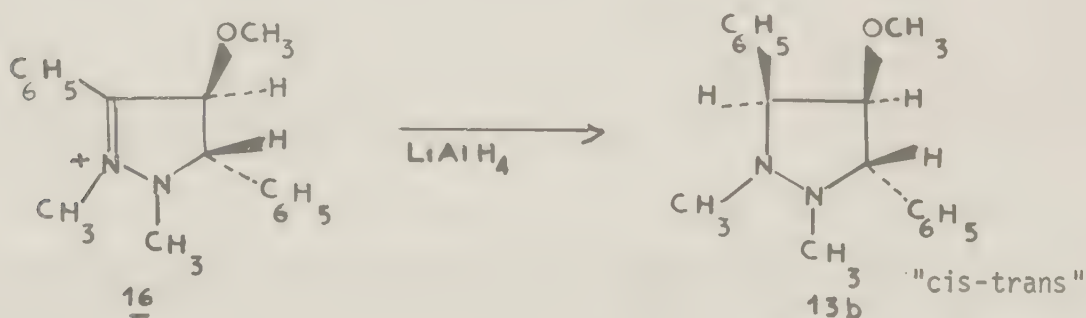
Cette pyrazolidine 13b est obtenue par réduction du perchlorate de pyrazolinium-2, perchlorate possédant le méthoxy en position-4 et le phényl en position-3 soit trans 16, soit cis 17.



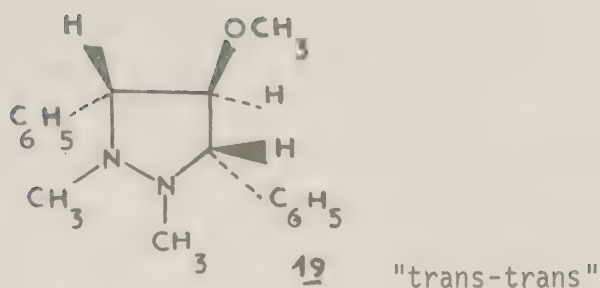
Des chercheurs de notre laboratoire (72) ont montré que la protonation d'une pyrazoline-3 disubstituée-4,5 conduit au produit thermodynamiquement le plus stable, c'est-à-dire celui où l'interaction stérique entre les groupements en-4 et-5 est minimum : le pyrazolinium-2 trans 4-5.

Nous proposerons donc pour le perchlorate de diméthyl-1,2 diphényl-3,5 méthoxy-4 pyrazolinium-2 une structure trans 16.

De même, il a été montré que l'attaque de H^- sur les sels de pyrazolinium-2 se fait par la face la moins encombrée de la molécule et sur cette base il est vraisemblable que la réduction de 16 par l'hydru-
re de lithium aluminium conduira à la pyrazolidine où les substituants en -3 et-5 seront en position "trans" : 13b



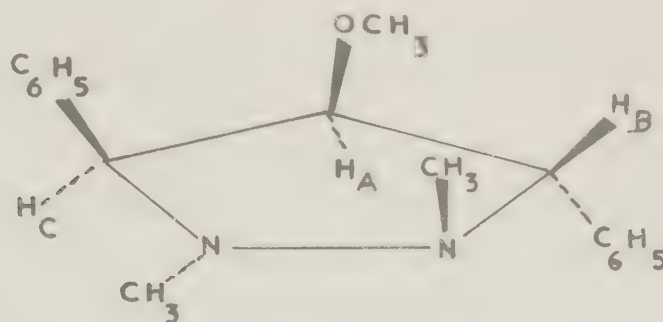
Notons que la pyrazolidine 13b est thermodynamiquement la moins stable. En effet, la pyrazolidine 19 où le phényl en position-5 et le méthoxy en position-4 sont trans, présente une interaction stérique minimum et devrait être thermodynamiquement plus stable que 13b.



Des résultats similaires sont décrits par des chercheurs de notre laboratoire (72) qui obtiennent la tétraméthyl-1,2,3,5 t-butyl-4 pyrazolidine et la triméthyl-1,2,4 diphenyl-3,5 pyrazolidine "cis-trans".

La R.M.N., sans pour autant confirmer la structure proposée, car nous n'avons pu analyser les systèmes des protons, est cependant en accord avec les deux faits essentiels relevés précédemment :

- 1 seul pic méthoxy, donc un seul produit,
- 2 pics N-CH₃ diastéréotopiques : l'un est cis et l'autre trans par rapport à OCH₃ selon la figure ci-dessous :



Réduction des chlorures d'hydroxy-4 pyrazolium :

Les composés mésoïoniques que nous avons préparés précédemment, représentent la forme d'oxydation supérieure des pyrazolidones-4. Il est donc normal d'envisager leur réduction pour obtenir les pyrazolidones-4 correspondantes.

Mais déjà, nous pouvons prévoir une difficulté : à savoir que non seulement la réduction des composés mésoïoniques pourra conduire à la pyrazolidone-4 mais également à l'hydroxy-4 pyrazolidine, forme plus réduite de la pyrazolidone.

Un essai de réduction de composés mésoïoniques avait déjà été tenté par TAKAYANAGI (73).

Comme nous l'avons déjà montré, les composés mésoïoniques traités par un courant d'acide chlorhydrique gazeux conduisent aux chlorhydrates d'hydroxy-4 pyrazolium. Il était donc normal d'envisager la réduction de ces derniers. Effectivement, en traitant 1 mole de chlorhydrate de diméthyl-1,2 diphényl-3,5 hydroxy-4 pyrazolium 2 par une mole de LiAlH_4 à reflux dans l'éther pendant 48 heures, nous obtenions après traitement usuel un mélange de deux produits présentant en spectrométrie de masse les pics moléculaires $M^+ = 266$ et $M^+ = 268$. Le spectre infra-rouge du mélange présentait une forte bande dans la région du carbonyle à 1750 cm^{-1} . De ces deux résultats nous avons conclu qu'il s'agissait de la diméthyl-1,2 diphényl-3,5 pyrazolidone-4 23 et de la diméthyl-1,2 diphényl-3,5 hydroxy-4 pyrazolidine 26.

Nous n'avons pu séparer ces deux produits 23 et 26 à l'état pur. Nous avons alors pensé utiliser un excès d'hydrure de lithium et d'aluminium pour aboutir à la forme la plus réduite, c'est-à-dire à l'hydroxy-4 pyrazolidine. Mais même avec un excès d'hydrure, en l'occurrence deux moles, nous obtenons également le mélange 23 et 26 dans les proportions 50-50.

Par abandon à l'air de la solution R.M.N. contenant le mélange des deux produits, nous notons en R.M.N. l'apparition d'un pic à 3,77 ppm et à 7,33 ppm, ces deux pics sont identifiés comme correspondant à ceux de l'anhydro, hydroxy-4 diméthyl-1,2 diphényl-3,5 pyrazolium 1b, le pourcentage de produit 23 diminuant par rapport au produit 26. Nous en avons conclu qu'il y avait eu oxydation par l'air de la pyrazolidone-4 pour conduire au composé mésoïonique 1b.

Nous avons vérifié que le mélange sous azote n'évolue pas.

De cette étude préliminaire, nous avons, dans le but d'isoler la pyrazolidone-4, tiré deux conclusions :

- 1) Pour obtenir la pyrazolidone-4 seule, il était nécessaire d'utiliser pour une mole de chlorhydrate de pyrazolium 2, 1/2 mole d'hydrure de lithium et d'aluminium.

2) Effectuer la réaction, la filtration, l'évaporation du solvant ... sous azote.

En effet, dans ces conditions, la réduction de 2 par LiAlH_4 conduit à un produit dont la formule brute correspond à $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$.

En infra-rouge, ce produit présente une forte bande dans la région de vibration du carbonyle à 1750 cm^{-1} .

En spectrométrie de masse, le pic moléculaire correspond à $\text{M}^+ = 266$.

En R.M.N., nous observons :

- un pic fin à 2,57 ppm (6H) attribué à 2 N-CH₃
- un pic fin à 3,66 ppm (2H)
- un pic fin à 7,33 ppm (10H)

Des données spectrales précédentes, nous déduisons qu'il s'agit bien de la diméthyl-1,2 diphényl-3,5 pyrazolidone-4 23.

Ce produit s'oxyde à l'air pour conduire au composé mésoionique. Aussi, devons-nous le conserver sous azote.

Ce produit est le premier exemple de pyrazolidone-4. Sa grande facilité d'oxydation rend compte des échecs rencontrés au cours des tentatives effectuées par de nombreux auteurs, en particulier celles résultant de l'oxydation des hydroxy-4 pyrazolidines.

La réduction a été appliquée au chlorhydrate de triméthyl-1,2,3 phényl-5 hydroxy-4 pyrazolium 21 et au chlorhydrate de tétraméthyl-1,2,3,5 hydroxy-4 pyrazolium 22. Les pyrazolidones-4 obtenues s'oxydent moins facilement à l'air que la pyrazolidone-4 23. Ceci provient certainement du fait que la molécule est substituée sur les positions -3 et -5 par des groupes alkyles. En effet, la présence des groupes phényles rend les protons en -3 et -5 mobiles et permet ainsi une oxydation plus facile que dans le cas où les substituants en -3 et -5 sont des groupements alkyles.

La valeur élevée de la bande carbonyle $\nu_{\text{C=O}} = 1750\text{ cm}^{-1}$ est

à rapprocher de celle de la cyclopentanone $\nu_{C=O} = 1744 \text{ cm}^{-1}$ (97), alors que pour la cyclohexanone $\nu_{C=O} = 1700-1726 \text{ cm}^{-1}$ (98). La tension du cycle dans la cyclopentanone ou la pyrazolidone-4 est telle que la polarisation du carbonyle est moins grande que celle des cétones cyclohexaniques ou linéaires. Ce caractère très prononcé de double liaison du carbonyle de la pyrazolidone pourrait expliquer sa faible réactivité.

En effet, nous avons tenté de préparer une hydrazone et un diacétal. Dans les deux cas, nous avons abouti à un échec. Ceci est en accord avec la faible polarisation du carbonyle déjà signalée, donnant au carbone un caractère très peu électrophile. D'ailleurs, en R.M.N. nous n'observons pas d'énolisation.

Si la cyclopentanone est beaucoup moins réactive que la cyclohexanone, il est intéressant de noter que la pyrazolidone-4 est encore moins réactive que la cyclopentanone.

Comme cela a été montré par des chercheurs de notre laboratoire (1) la diméthyl-1,2 éthylènedioxy-4,4 est très stable. En effet, l'hydrolyse en milieu acide ne conduit pas à la pyrazolidone-4 mais le produit de départ est isolé inchangé. Si un certain nombre de réactions sont conditionnées par la stabilité des produits finaux, nous ne pouvons pas extrapoler ces conclusions et affirmer qu'inversement la stabilité du produit final est un facteur déterminant pour l'accomplissement de la réaction envisagée. En effet, une réaction est conditionnée par la barrière de potentiel de l'état excité. Ainsi dans notre exemple de tentative de préparation de diacétal, nous pouvons supposer que cette barrière de potentiel est très élevée.

Notons également que le perchlorate de la diméthyl-1,2 diphenyl-3,5 pyrazolidone-4 est stable et ne se transforme pratiquement pas en perchlorate de diméthyl-1,2 diphenyl-3,5 hydroxy-4 pyrazolium.

Les pyrazolidones-4 que nous avons préparées sont réunies dans le tableau X.

Les spectres R.M.N. dans CDCl_3 des pyrazolidones-4 sont donnés dans le tableau XI.

TABLEAU X

SYNTHESE DES PYRAZOLIDONES-4

Chlorhydrate de pyrazolium	Produit obtenu
chlorhydrate de diméthyl-1,2 diphényl-3,5 hydroxy-4 pyrazolium <u>2</u>	diméthyl-1,2 diphényl-3,5 pyrazolidone-4 <u>23</u>
chlorhydrate de triméthyl-1,2,3 phényl-5 hydroxy-4 pyrazolium <u>21</u>	triméthyl-1,2,3 phényl-5 pyrazolidone-4 <u>24</u>
chlorhydrate de tétraméthyl- 1,2,3,5 hydroxy-4 pyrazolium <u>22</u>	tétraméthyl-1,2,3,5 pyrazolidone-4 <u>25</u>

TABLEAU XI

SPECTRES R.M.N. DES PYRAZOLIDONES-4 DANS CDCl_3

Pyrazolidones-4	R_1	R_2	R_3	R_5	H_3	H_5
$R_1=R_2=\text{CH}_3$ $R_3=R_5=\text{C}_6\text{H}_5$ <u>23</u>	2,57 (s)		7,33 (s)		3,66 (s)	
$R_1=R_2=R_3=\text{CH}_3$ $R_5=\text{C}_6\text{H}_5$ <u>24</u>	2,56 (s)	2,44 (s)	1,21 (d) J = 6,5 Hz	7,25 (s)	2,67 (q)	3,47 (s) J = 6,5 Hz
$R_1=R_2=R_3=R_5=\text{CH}_3$ <u>25</u>	2,56 (s)		1,21 (d) J = 6,5 Hz		masqué par N-CH ₃ $\approx 2,53$	

Pour le produit 25 les protons H_3 ou H_5 sont masqués par le N-CH₃ et leur emplacement est difficile à déterminer très exactement.

Le méthyl en position-3 est couplé avec H_3 et donne un doublet à 1,21 ppm. Par irradiation de H_3 , le méthyle n'est plus couplé et donnera un singulet.

Nous avons alors irradié H_3 à différentes fréquences voisines de 150 Hz, valeur que l'on supposait correspondre à l'emplacement du proton H_3 .

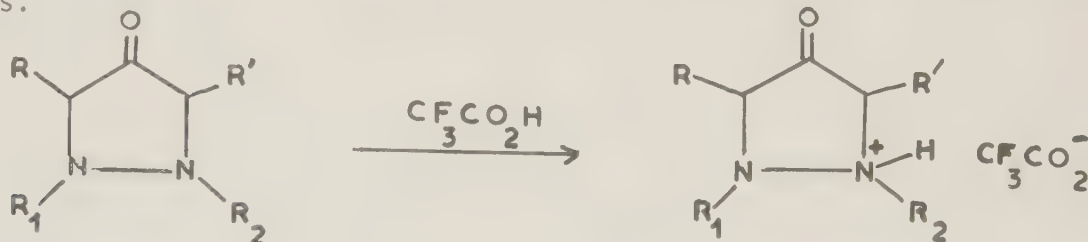
Effectivement, par irradiation de H_3 à une fréquence de 151,8 Hz, le méthyle en position -3 donne un singulet. Nous en avons conclu que le déplacement chimique de H_3 était : $H_3 = \frac{151,8}{60} = 2,53$ ppm.

Nous avons également fait les spectres R.M.N. des produits 24 et 25 dans le DMSO- d_6 (tableau XII).

TABLEAU XII
SPECTRES R.M.N. DES PYRAZOLINES-4 DANS DMSO-d₆

Pyrazolidones-4	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	H ₃	H ₅
R ₁ -R ₂ -R ₃ =CH ₃ R ₅ =C ₆ H ₅ <u>24</u>	2,57(s)	2,42(s)	1,17(d) J=6,5Hz	7,3(s)	2,72(q)	3,58(s)
R ₁ -R ₂ -R ₃ -R ₅ - CH ₃ <u>25</u>	2,47(s)		1,10(d) J=6,5Hz	masqué par N-CH ₃		

Nous avons également voulu étudier les spectres R.M.N. des sels dérivant des pyrazolidones-4. Pour cela, les spectres R.M.N. des produits 24 et 25 ont été effectués en utilisant comme solvant l'acide trifluoroacétique. Il y a alors protonation totale de la pyrazolidone-4 selon le schéma ci-dessous.



La protonation se caractérise par un déblindage très important des N-CH₃ et des protons H₃ et H₅ comme nous le constatons dans le tableau XIII.

TABLEAU XIII
SPECTRES R.M.N. DES SELS DE PYRAZOLIDONE-4

Sel de pyrazolidone-4	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	H ₃	H ₅
R ₁ =R ₂ =R ₃ =CH ₃ R ₅ =C ₆ H ₅ <u>27</u>	3,40 (s)	2,97 (s)	1,63 (d) J = 6,5 Hz	7,4 (s)	4,01 (q)	4,58 (s)
R ₁ =R ₂ =R ₃ =R ₅ =CH ₃ <u>28</u>	3,23 (s)		1,53 (d) J = 6,5Hz	3,70		

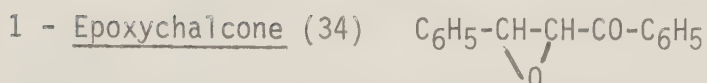
L'emplacement de la bande carbonyle des pyrazolidones-4 que nous avons préparées est donné dans le tableau XIV.

Produit	bande carbonyle
<u>23</u>	$\nu_{\text{C=O}} = 1750 \text{ cm}^{-1}$
<u>24</u>	$\nu_{\text{C=O}} = 1770 \text{ cm}^{-1}$
<u>25</u>	$\nu_{\text{C=O}} = 1760 \text{ cm}^{-1}$

Nous constatons que l'emplacement de la bande carbonyle des produits 23, 24, 25 est comparable.

- PARTIE EXPERIMENTALE -

I - SYNTHESE DES EPOXYCETONES :



80 g de peroxyde de sodium sont versés lentement sur 650 g d'eau et de glace contenues dans un ballon refroidi à -5° . Puis 142 cc d'acide chlorhydrique concentré sont ajoutés goutte à goutte, la température du mélange étant maintenue au dessous de 5° . Enfin 50 cc d'alcool sont ajoutés.

La solution froide de peroxyde est filtrée à travers de la laine de verre. Dans le même temps, 104 g (0,5 mole) de chalcone sont dissous dans 2 litres d'alcool. La solution alcoolique de chalcone est chauffée à 35° .

La solution froide de peroxyde est versée, sous agitation vigoureuse, dans la solution alcoolique de chalcone. L'addition se fait en deux minutes. La coloration jaune de la chalcone s'estompe et la solution devient pratiquement incolore.

Après une heure, le ballon est immergé dans un bon mélange réfrigérant et on agite lentement jusqu'à ce que la température atteigne 0° . L'époxyde précipite alors. Il est filtré et bien lavé avec de l'alcool froid à 60 %. On obtient 95 g d'époxyde. $F = 85-90^\circ$.

On recristallise dans le mélange acétone-éther de pétrole.

2 - Epoxyde de la benzalacétone (36) $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{CH}-\text{CO}-\text{CH}_3$

70 g de chloracétone distillée, 100 g de benzaldéhyde et 100 cc de méthanol sont traités en refroidissant et en agitant avec le méthylate de sodium (préparé à partir de 15 g de sodium dans 230 g de méthanol). Après filtration, on traite par de l'eau acidifiée par l'acide acétique et on extrait à l'éther.

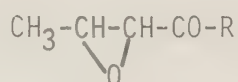
L'éther est séché et chassé sous vide.

On obtient l'époxyde avec un rendement de 50 %

$\text{Eb}_{10\text{mm}} = 134-137^\circ$ $F = 56-57^\circ$.

3 - Epoxyde de la phényl-propénylcétone (35) $\text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$

Une solution de 3 g de potasse et 1 g de MgSO_4 dans 60 ml d'eau est traitée avec 0,4 mole d'alkylidène acétophénone et 1,5 mole d'eau oxygénée 30 % (51 g). Le mélange est agité vigoureusement 30-40 mn à $20-25^\circ$ et refroidi à 0° pour donner l'époxyde correspondant.



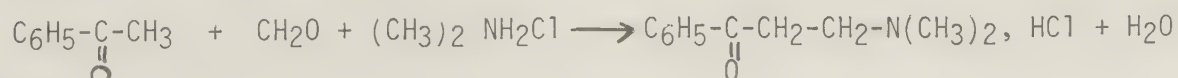
Lorsque $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$: époxyde de la phényl-propénylcétone

$F = 63^\circ$ après filtration de la solution aqueuse et recristallisation dans le méthanol.

4 - Epoxyde de la propiophénone :

Quatre étapes sont nécessaires pour la préparation de cet époxyde :

- a) Préparation du chlorhydrate de la β -diméthylaminopropiophénone par la réaction de Mannich (76,77),



- b) Régénération de la base en milieu alcalin.

Le chlorhydrate précédent est mis en suspension dans l'éther et

l'on ajoute une solution de soude 10 % jusqu'à dissolution complète du chlorhydrate. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite à l'éther. Les phases étherées sont rassemblées et séchées sur SO_4Na_2 , puis l'éther est chassé sous vide. L'huile obtenue est distillée

$$\text{Eb}_{14\text{mm}} = 110-112^\circ.$$

c) Iodométhylate de la β diméthylaminopropiophénone (78) :

A une mole de β diméthylaminopropiophénone en solution dans l'éther, on ajoute lentement une mole d'iodure de méthyle. La réaction est violente et l'iodométhylate précipite dans l'éther.

d) Epoxydation de l'iodométhylate par l'eau oxygénée en milieu alcalin (42)

Une suspension de 3 g (0,0094 mole) d'iodométhylate et 5 ml (0,052 mole) d'eau oxygénée 30 % dans 55 ml de méthanol sont refroidis à 0° et 6 ml (0,036 mole) de NaOH 6N sont ajoutés goutte à goutte sous agitation. Le mélange résultant est agité 1 heure à 0° , dilué avec 150 ml d'eau et extrait avec de l'éther. L'extrait étheré est séché, concentré, pour donner une huile qui cristallise à partir d'un mélange éther-éther de pétrole

$$F = 52-53^\circ.$$

5 - Epoxyde de la p-nitrochalcone :

a) p-nitrochalcone trans :

La para nitrochalcone est synthétisée selon la méthode décrite par DANKOVA (79) pour l'O-nitrochalcone et la para méthoxychalcone.

Le méthylate de sodium (à partir de 0,38 g de Na dans 3,5 g de MeOH) est ajouté à 0,037 mole de p-nitrobenzaldéhyde et 0,0416 mole d'acétophénone dans EtOH. On abandonne 24 heures à température ambiante. Le produit précipite dans EtOH. On filtre et on lave avec EtOH.

$$F = 162^\circ$$

b) Epoxyde de la p-nitrochalcone :

L'époxyde de la p-nitrochalcone est synthétisé selon la méthode décrite par CROMWELL (27) pour l'O-nitrochalcone.

0,0465 mole de p-nitrochalcone dans 300 cc de MeOH est traitée par 10 ml d'H₂O₂ 30 % et 12 ml de soude 8 % en une seule fois. On abandonne 3 heures à température ambiante. L'époxyde de la p-nitrochalcone précipite, blanc. Il est filtré et lavé avec MeOH. F = 152°.

Analyse C ₁₅ H ₁₁ O ₄	Calc. % C 66,91	H 4,12	N 5,20
	Tr. 66,91	4,12	5,09

6 - Epoxyde de la p bromochalcone :

a) p-bromochalcone :

La p bromochalcone est synthétisée selon la méthode décrite précédemment pour la p-nitrochalcone.

Le mélange réactionnel est abandonné 5 heures à température ambiante. La p-bromochalcone précipite alors. Le solide obtenu est filtré et lavé avec EtOH.

b) Epoxyde de la p-bromochalcone :

L'époxyde de la p bromochalcone est synthétisé selon la méthode décrite précédemment pour l'époxyde de la p-nitrochalcone.

Le mélange réactionnel est abandonné 3 heures à température ambiante. L'époxyde de la p-bromochalcone précipite alors. Il est filtré et lavé avec du méthanol froid.

F = 95°.

II - SYNTHESE DES (3 DICETONES α ACETOXY $\text{R}-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-\text{CHOAC}-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-\text{R}'$

1 - Synthèse de l'acétoxy-3 pentanedione 2,4 $\text{CH}_3-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-\text{CHOAc}-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-\text{CH}_3$

a) Chloro-3 pentanedione 2-4 (80) $\text{CH}_3-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-\text{CHCl}-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-\text{CH}_3$

50 g d'acétylacétone sont traités goutte à goutte avec 67,5 g de SO₂Cl₂ pendant 2 heures. La température du mélange réactionnel est

maintenue entre 0° et 5° .

Lorsque l'addition de SO_2Cl_2 est terminée, on agite encore 2 heures en maintenant le mélange au dessous de 10° , puis le produit résultant est versé dans 100 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite à l'éther. L'éther est séché sur SO_4Na_2 et chassé sous vide. L'huile obtenue est distillée.

$$\text{Eb}_{760 \text{ mm}} = 154-156^{\circ}.$$

On obtient 55 g (82,1 %) de dérivé chloré.

b) Acétoxy-3 pentanedione 2-4 (82) :

On chauffe à 100° 0,6 mole d'ACOK fondu dans 450 g d'ACOH. On agoute alors goutte à goutte 0,3 mole de chloro-3 pentanedione 2-4. Puis le mélange réactionnel est porté à 120° pendant 4 à 5 heures. Après refroidissement, le mélange est versé dans un excès d'eau et additionné d'une solution concentrée d'acétate de cuivre. Il se forme un précipité vert que l'on purifie par dissolution dans CHCl_3 et précipitation dans l'éther. On obtient ainsi des cristaux vert foncé de $(\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_4)_2\text{Cu}$. Le sel de cuivre est dissous dans H_2SO_4 dilué. La phase aqueuse est extraite à l'éther.

L'éther est séché sur SO_4Na_2 et chassé sous vide. L'huile résiduelle obtenue est distillée.

$$\text{Eb}_{20 \text{ mm}} = 111^{\circ}.$$

2 - Synthèse de l'acétoxy-2, phényl-1 butanedione 1-3 $\text{C}_6\text{H}_5-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CHOAC}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$

a) Chloro-2 phényl-1 butanedione 1-3 (81) $\text{C}_6\text{H}_5-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CHCl}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$

40 g de benzoylacétone sont dissous dans l'éther et 35 g de SO_2Cl_2 sont ajoutés lentement sous agitation. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé une heure à reflux pour compléter la réaction. La solution étherée est lavée à l'eau, puis séchée sur SO_4Na_2 . L'éther est chassé sous vide et l'huile résiduelle obtenue est distillée.

$$\text{Eb}_{11 \text{ mm}} = 142^{\circ}.$$

On obtient avec un rendement de 85 %, 42 g de dérivé chloré.

b) Acétoxy-2, phényl-1 butanedione 1-3 (83)

A une solution à 100° de 60 g d'ACOK fraîchement fondu dans 250 cc d'ACOH, on ajoute en 2 heures, 65,4 g de chloro-2, phényl-1 butanedione-1,3. Le mélange réactionnel est chauffé 3 heures à 120°. Après refroidissement, la solution est filtrée et l'acide acétique distillé. L'huile résiduelle est versée dans l'eau et extraite à l'éther. La phase étherée est lavée par une solution de bicarbonate de sodium, puis séchée sur SO_4Na_2 . L'éther est chassé sous vide et l'huile résiduelle distillée.

$$\text{Eb}_{0,8 \text{ mm}} = 123-124^\circ.$$

Le rendement obtenu est de 83 %.

III - SYNTHESE DES COMPOSES MESOIONIQUESA - A partir des époxycétones :Mode opératoire général :

Une mole d'époxycétone est dissoute dans le benzène et l'on ajoute une mole d'hydrazine NN' disubstituée et une trace d'acide paratoluène sulfonique.

La solution benzénique est portée à reflux et l'eau formée dans la réaction est éliminée à l'aide d'un trappe à eau de Dean Stark.

Après évaporation du benzène, une huile colorée est obtenue. On la dissout dans EtOH et la solution alcoolique est décolorée sur charbon actif.

Après évaporation de EtOH, on obtient une huile qui cristallise dans le benzène à froid.

1) Anhydro hydroxy-4 diméthyl-1,2 diphényl-3,5 pyrazolium 1b

On porte 36 heures à reflux une solution benzénique d'époxychalcone et de diméthyl-1,2 hydrazine.

Le composé mésoionique 1b cristallise dans le benzène à froid.

Nous obtenons avec un rendement de 50 % des cristaux jaunes.

$$F = 180^{\circ}.$$

Analyse : $C_{17}H_{18}N_2O_2$ Calc. % : C 72,82 H 6,43 N 9,92
Tr. 72,41 5,98 9,72

Un picrate est préparé : $F = 180^{\circ}$.

Analyse : $C_{23}H_{19}N_5O_8$ Calc. % : C 55,99 H 3,88 N 14,19
Tr. 56,05 3,88 14,03

R.M.N. du picrate dans $DMSO-d_6$

Picrate	R_1	R_2	R	R'	Picryl (2H)
$R_1=R_2=CH_3$ $R=R'=C_6H_5$	4,0 (s)		7,66 (s)		8,6 (s)

2) Anhydro hydroxy-4 diméthyl-1,2 phényl-3 pyrazolium 7 :

On porte 36 heures à reflux une solution benzénique d'époxyde de la propiophénone et de la diméthyl-1,2 hydrazine. L'huile obtenue ne cristallise pas dans le benzène à froid.

Nous préparons un picrate. $F = 182-184^{\circ}$.

Analyse : $C_{17}H_{15}N_5O_8$ Calc. % : C 45,81 H 3,84 N 17,81
Tr. 46,03 3,75 17,62

Spectre R.M.N. du picrate dans $DMSO-d_6$

Picrate	R_1	R_2	R	R'	Picryl (2H)
$R_1=R_2=CH_3$ $R=C_6H_5, R'=H$	3,97 (s)	3,77 (s)	7,66 (s)	8,17 (s)	8,6 (s)

3) Anhydrohydroxy-4 diméthyl-1,2 p-nitrophényl-5, phényl-3 pyrazolium 8 :

On porte 6 heures à reflux une solution benzénique d'époxyde de la p-nitrochalcone et de diméthyl-1,2 hydrazine.

Le composé mésoïonique 8 cristallise à chaud dans le benzène. Il est impur et nous en préparons un picrate.

$$F = 202-204^{\circ}.$$

Analysé du picrate :

$C_{23}H_{18}N_6O_{10}$	Calc. % :	C 51,31	H 3,37	N 15,61
	Tr.	51,28	3,40	15,52

4) Anhydrohydroxy-4 méthyl-1 triphényl-2,3,5 pyrazolium 10 :

La solution benzénique d'époxychalcone et de méthyl-1 phényl-2 hydrazine est portée à reflux 72 heures. Il est nécessaire pour que la réaction ait lieu, de faire barbotter de l'air dans la solution.

Le produit 10 cristallise dans le benzène à froid. Il est impur.

Ce produit est chromatographié sur colonne d'alumine. L'éluant est le mélange alcool-éther 30-70. Nous obtenons un produit pratiquement pur, très hygroscopique, que nous ne pouvons cristalliser.

Nous préparons un picrate.

$$F = 181-184^{\circ}.$$

Analyse du picrate :

$C_{28}H_{21}N_5O_8$	Calc. % :	C 60,54	H 3,81	N 12,61
	Tr.	60,56	3,86	12,63

5) Anhydrohydroxy-4 diméthyl-1,2 phényl-3 p-bromophényl-5 pyrazolium 9 :

La solution benzénique d'époxyde de la p-bromochalcone et de diméthyl-1,2 hydrazine est portée 48 heures à reflux.

Le composé mésoïonique 9 cristallise dans le benzène à froid. Il est impur.

$$F = 130^{\circ}$$

Nous préparons un picrate. $F = 200^{\circ}$.

Analyse du picrate :

$C_{23}H_{18}N_5O_8Br$	Calc. % :	C 48,27	H 3,18	N 12,23
	Tr. :	48,26	2,95	12,40

B) A partir des β dicétones α acétoxy :

Mode opératoire général :

Une mole de β dicétone α acétoxy est dissoute dans l'alcool anhydre. On ajoute lentement, tout en refroidissant, une solution alcoolique de une mole d'hydrazine NN' disubstituée. La réaction est exothermique.

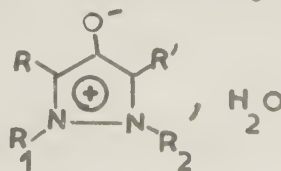
Le mélange réactionnel est porté à reflux 12 heures. La solution alcoolique est ensuite décolorée sur charbon actif. Après évaporation de l'alcool, on obtient une huile qui cristallise dans l'éther.

1) Anhydro hydroxy-4 tétraméthyl-1,2,3,5 pyrazolium 11 :

La solution alcoolique d'acétoxy-3 pentanedione 2-4 et de diméthyl-1,2 hydrazine est portée à reflux 12 heures.

Le composé mésoïonique 11 cristallise dans l'éther. Il est hygroscopique.

Spectre R.M.N. dans $CDCl_3$



Produit	R_1	R_2	R	R'
$R_1=R_2=R=R'=CH_3$	3,87 (s)		2,3 (s)	

2) Anhydro hydroxy-4 triméthyl-1,2,3 phényl-5 pyrazolium 12 :

La solution alcoolique d'acétoxy-2, phényl-1 butanedione-1,3 et de diméthyl-1,2 hydrazine est portée à reflux 12 heures.

Le composé mésoïonique 12 cristallise dans l'éther. Il est très hygroscopique.

IV - SYNTHESE DES CHLORHYDRATES DE DIMETHYL-1,2
DISUBSTITUE -3,5 HYDROXY-4 PYRAZOLIUM

Mode opératoire général :

Le composé mésoïonique anhydro hydroxy-4 diméthyl-1,2 disubstitué 3,5 pyrazolium est dissous dans le chloroforme et on fait passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux dans la solution chloroformique.

Le chlorhydrate de pyrazolium soit précipite dans le chloroforme, soit donne une huile que l'on cristallise dans le mélange éther-éthanol, après élimination de la phase chloroformique.

1) Chlorhydrate de diméthyl-1,2 diphényl-3,5 hydroxy-4 pyrazolium 2

Le composé mésoïonique de départ est l'anhydro hydroxy-4 diméthyl-1,2 diphényl-3,5 pyrazolium 1b.

Le chlorhydrate de pyrazolium 2 précipite dans le chloroforme. Après filtration il est recristallisé dans l'éthanol.

$$F = 185^{\circ}.$$

Analyse : $C_{17}H_{17}N_2OCl$	Calc. % :	C	67,89	H	5,70	N	9,32
	Tr.		67,92		5,64		9,36

2) Chlorhydrate de tétraméthyl-1,2,3,5 hydroxy-4 pyrazolium 22 :

Le composé mésoïonique de départ est l'anhydro hydroxy-4 tétraméthyl-1,2,3,5 pyrazolium 11.

Le chlorhydrate de pyrazolium 22 ne précipite pas dans le chloroforme mais donne une huile qui, après décantation de la phase chloroformique, cristallise dans le mélange éthanol-éther.

F = 201-202°.

Analyse C $7H_{13}N_2OCl$	Calc. % : C 47,60	H 7,42	N 15,87
	Tr. 47,80	7,42	15,52

3) Chlorhydrate de triméthyl-1,2,3 phényl-5 hydroxy-4 pyrazolium 21 :

Le composé mésoïonique de départ est l'anhydro hydroxy-4 triméthyl-1,2,3 phényl-5 pyrazolium 12.

Le chlorhydrate de pyrazolium 21 ne précipite pas dans le chloroforme mais donne une huile qui, après décantation de la phase chloroformique, cristallise dans le mélange éthanol-éther.

F = 206°.

V - SYNTHESE DES IODURES DE DIMETHYL-1,2 DISUBSTITUE-3,5
METHOXY-4 PYRAZOLIUM

Mode opératoire général :

a) A partir du chlorhydrate de pyrazolium :

Une mole de chlorhydrate de pyrazolium (2, 21, 22) préparé précédemment est dissoute dans l'éthanol anhydre. On ajoute une solution alcoolique de 2 moles de potasse puis un excès d'iodure de méthyle. Le mélange réactionnel est porté à reflux 4 à 5 heures. La solution est filtrée (le solide est du chlorure de potassium formé dans la réaction) et l'alcool évaporé à sec. On obtient un solide que l'on dissout dans le chloroforme. La partie insoluble (KCl) est éliminée. La solution chloroformique est décolorée par l'hyposulfite de sodium puis le chloroforme chassé sous vide. On obtient un solide que l'on recristallise dans l'éthanol.

b) A partir du composé mésoïonique :

Le composé mésoïonique (1 mole) est dissous dans le méthanol et on ajoute un excès d'iodure de méthyle. La solution méthanolique est portée à reflux 30 heures puis le méthanol est évaporé. On obtient une huile que l'on dissout dans le chloroforme. La solution chloroformique est décolorée par l'hyposulfite de sodium à chaud et le chloroforme chassé sous vide. On obtient une huile qui cristallise dans le benzène. La recristallisation s'effectue dans l'éthanol.

1) Iodure de diméthyl-1,2 diphenyl-3,5 méthoxy-4 pyrazolium 13 :

L'iodure de pyrazolium 13 est préparé selon le mode opératoire général décrit précédemment,

- soit à partir du composé mésoïonique 1b avec un rendement de 72 %,
- soit à partir du chlorhydrate de pyrazolium 2 avec un rendement de 75 %.

$$F = 170-172^{\circ}.$$

Analyse $C_{18}H_{19}N_2OI$	Calc. % : C 53,22	H 4,72	N 6,90
	Tr. 53,08	4,82	6,65

2) Iodure de tétraméthyl-1,2,3,5 méthoxy-4 pyrazolium 14 :

Cet iodure de pyrazolium 14 est préparé selon le mode opératoire général à partir du chlorhydrate de pyrazolium 22 avec un rendement de 73 %.

$$F = 153^{\circ}.$$

Analyse $C_8H_{15}N_2OI$	Calc. % : C 34,06	H 5,36	N 9,93
	Tr. 34,07	5,37	9,75

3) Iodure de triméthyl-1,2,3 phényl-5 méthoxy-4 pyrazolium 15 :

Cet iodure de pyrazolium 15 est préparé selon le mode opératoire général à partir du chlorhydrate de pyrazolium 21 avec un rendement de 65 %.

$$F = 166^{\circ}.$$

Analyse $C_{13}H_{17}N_2OI$	Calc. % : C 45,37	H 4,91	N 8,14
	Tr. 45,07	4,96	8,13

VI - REDUCTION DES IODURES DE DIMETHYL-1,2
DISUBSTITUE-3,5 METHOXY-4 PYRAZOLIUM.

Mode opératoire général :

a) Réduction par l'hydrure de lithium et d'aluminium :

Une mole d'iodure de pyrazolium est mise en suspension dans l'éther et l'on ajoute lentement une mole de $LiAlH_4$ en suspension dans l'éther anhydre. Le mélange réactionnel est porté 36 heures à reflux. Puis le complexe formé au cours de la réaction et l'hydrure n'ayant pas réagi sont détruits par le minimum d'eau. La solution étherée est filtrée, séchée sur SO_4Na_2 et l'éther chassé sous vide. L'huile obtenue correspond à la pyrazoline-3 pratiquement pure.

b) Réduction par le borohydrure de sodium :

Une mole d'iodure de pyrazolium est dissoute dans l'éthanol et l'on ajoute lentement un excès de borohydrure de sodium. La solution alcoolique est portée à reflux et l'on suit par chromatographie sur plaque d'alumine, éluant alcool-éther 20-80, l'évolution de la réaction.

La réaction terminée, on concentre l'alcool à sec. Le solide obtenu est repris par l'éther et une solution concentrée de soude est ajoutée jusqu'à dissolution complète du solide.

La phase aqueuse est extraite plusieurs fois à l'éther. Les extraits étherés sont rassemblés et séchés sur SO_4Na_2 . L'éther est chassé sous vide et une huile légèrement colorée est obtenue.

Le rendement en pyrazoline-3 obtenu par cette méthode est supérieur à celui obtenu par réduction de l'iodure de pyrazolium par $LiAlH_4$.

1) Diméthyl-1,2 diphényl-3,5 méthoxy-4 pyrazoline-3 13a :

a) La pyrazoline 13a est obtenue par réduction de l'iodure de pyrazolium 13 par LiAlH_4 selon le mode opératoire général.

La pyrazoline obtenue est impure. Nous la purifions par chromatographie sur colonne d'alumine, l'éluant étant le mélange alcool-éther 50-50.

Le rendement en pyrazoline 13a est de 30 %.

b) La pyrazoline 13a peut également être obtenue par réduction de l'iodure de pyrazolium 13 par BH_4Na selon le mode opératoire général que nous avons décrit.

La solution alcoolique est portée 36 heures à reflux.

La pyrazoline 13a est obtenue pure avec un rendement de 60 %.

Analyse $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$	Calc. % : C 71,11	H 7,19	N 9,99
	Tr. 71,38	7,43	10,05

2) Tétraméthyl-1,2,3,5 méthoxy-4 pyrazoline-3 14a et tétraméthyl-1,2,3,5 méthoxy-4 pyrazolidine 14b :

L'iodure de pyrazolium 14 est réduit par le borohydrure de sodium selon le mode opératoire général.

La solution alcoolique est portée à reflux 4 jours. On obtient le mélange de pyrazoline 14a et de pyrazolidine 14b avec un rendement de 15 %.

Le mélange contient 50 % de pyrazoline 14a et 50 % de pyrazolidine 14b qui ne peuvent être séparées.

3) Triméthyl-1,2,3 phényl-5 méthoxy-4 pyrazoline-3 15a :

L'iodure de pyrazolium 15 est réduit par le borohydrure de sodium selon le mode opératoire général que nous avons décrit.

La solution alcoolique est portée 3 jours à reflux.

La pyrazoline 15a est obtenue impure. Elle est purifiée par chromatographie sur colonne d'alumine avec pour éluant le mélange éther éther de pétrole 30-70.

Le rendement en pyrazoline 15a est de 20 %.

Analyse $C_{13}H_{18}N_2O$	Calc. %	C 71,53	H 8,31	N 12,83
	Tr.	71,58	8,32	12,74

VII - SYNTHESE DE LA DIMETHYL-1,2 DIPHENYL-3,5 METHOXY-4 PYRAZOLIDINE 13b

1) Synthèse du perchlorate de diméthyl-1,2 diphényl-3,5 méthoxy-4 pyrazolinium-2 16 :

Une mole de diméthyl-1,2 diphényl-3,5 méthoxy-4 pyrazoline-3 13a est dissoute dans l'éther anhydre et l'on ajoute lentement en refroidissant une mole d'acide perchlorique 70 %. Le perchlorate 16 cristallise dans l'éther. On le recristallise dans l'éthanol.

Analyse $C_{18}H_{21}N_2O_5Cl$	Calc. % :	C 56,78	H 5,56	N 7,36
	Tr.	56,64	5,29	7,41

2) Réduction du perchlorate 16 : obtention de la diméthyl-1,2 diphényl-3,5 méthoxy-4 pyrazolidine 13b :

Une mole de perchlorate 16 est dissoute dans l'éthanol et un excès de borohydrure de sodium est ajouté lentement. La solution alcoolique est portée 48 heures à reflux. L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie sur plaque d'alumine. La réaction terminée, l'alcool est évaporé à sec. Le solide obtenu est repris par l'éther et une solution concentrée de soude est ajoutée jusqu'à dissolution complète du solide.

La phase aqueuse est extraite plusieurs fois à l'éther. Les extraits étherés sont rassemblés et séchés sur SO_4Na_2 . L'éther est chassé sous

vide et une huile est obtenue, impure. Cette huile est la diméthyl-1,2 diphényl-3,5 méthoxy-4 pyrazolidine 13b.

La pyrazolidine 13b est chromatographiée sur colonne d'alumine, l'éluant étant le mélange éther-éther de pétrole 30-70.

On obtient une huile que l'on cristallise dans l'éther de pétrole. $F = 53^{\circ}$.

Analyse $C_{18}H_{22}N_2O$	Calc. % : C 76,56	H 7,85	N 9,92
	Tr. 76,68	7,87	9,82

VIII - REDUCTION DES CHLORHYDRATES DE DIMETHYL-1,2
DISUBSTITUE-3,5 HYDROXY-4 PYRAZOLIUM
OBTENTION DES PYRAZOLIDONES-4

Mode opératoire général :

Une mole de chlorhydrate de diméthyl-1,2 disubstitué-3,5 hydroxy-4 pyrazolium est mise en suspension dans l'éther anhydre et l'on ajoute lentement 1/2 mole d'hydrure de lithium et d'aluminium en suspension dans l'éther. La solution éthérée est portée 48 heures à reflux sous azote.

Le complexe et l'hydrure n'ayant pas réagi sont détruits par le minimum d'eau. La solution éthérée est filtrée et séchée sur SO_4Na_2 . L'éther est chassé sous vide et une huile est obtenue. Pendant toutes les opérations décrites précédemment, il est nécessaire de faire passer un courant d'azote dans le ballon réactionnel.

La pyrazolidone-4 obtenue est conservée sous azote.

1) Diméthyl-1,2 diphényl-3,5 pyrazolidone-4 23 :

La pyrazolidone-4 23 est obtenue par réduction du chlorhydrate de diméthyl-1,2, diphényl-3,5 hydroxy-4 pyrazolium 2, selon le mode opératoire général décrit précédemment.

La pyrazolidone-4 23 est obtenue avec un rendement de 17 %. Elle s'oxyde facilement en composé mésoïonique correspondant 1b.

Nous préparons un perchlorate s'oxydant beaucoup moins facilement que la pyrazolidone-4 23. $F = 150^\circ$.

Analyse du perchlorate :

$C_{17}H_{19}N_2O_5Cl$	Calc. % :	C 55,67	H 5,22	N 7,63
	Tr.	55,64	4,78	7,85

R.M.N. du perchlorate dans DMSO- d_6

CH_3	H	C_6H_5
2,83 (s)	4,66 (s)	7,43 (s)

2) Triméthyl-1,2,3 phényl-5 pyrazolidone-4 24 :

La pyrazolidone-4 24 est obtenue par réduction du chlorhydrate de triméthyl-1,2,3 phényl-5 hydroxy-4 pyrazolium 21 selon le mode opératoire général.

La pyrazolidone-4 24 est obtenue avec un rendement de 20 %. Elle est conservée sous azote après distillation sous pression réduite :

$$Eb_{0,1 \text{ mm}} = 103^\circ.$$

Analyse $C_{12}H_{16}N_2O$	Calc. % :	C 70,51	H 7,90	N 13,71
	Tr.	70,36	7,93	13,84

3) Tétraméthyl-1,2,3,5 pyrazolidone-4 25 :

La pyrazolidone-4 25 est obtenue par réduction du chlorhydrate de tétraméthyl-1,2,3,5 hydroxy-4 pyrazolium 22 selon le mode opératoire général.

La pyrazolidone-4 25 est obtenue avec un rendement de 15 %. Elle est conservée sous azote.

Analyse $C_7H_{14}N_2O$

Calc. % : C 59,13 H 9,92 N 19,70

Tr. 59,25 9,90 19,63

- BIBLIOGRAPHIE -

- 1) DITTLI, Thèse Montpellier, 1970.
- 2) I.J. BOROWITZ et G.J. WILLIAMS, J. org. chem., 32, 1967, p. 4157.
- 3) G.T. MORGAN et J. REILLY, J. chem. Soc., 103, p. 808 (1913).
- 4) M.J. KORNETT, Thèse université de l'Illinois, Chicago, 1963.
- 5) W.D. EMMONS et A.S. PAGANO, J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 89.
- 6) W.R. WRAGG, Bull. Soc. chim., 1952, 911.
- 7) D. SWERN, J. amer. chem. Soc., 1947, 69, 1692.
- 8) S. MEDVEDEV et O. BLOKH, J. chem. Phys. U.R.S.S., 1933, 4, 721.
Cf. C.A. 1935, 29, 6492.
- 9) C.G. OVERBERGER et R.W. CUMMINS, J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 4250.
- 10) B.M. LYNCH et K.H. PAUSACKER, J. chem. Soc., 1955, p. 1525.
- 11) M. VILKAS, Bull. Soc. chim., 1959, p. 1401.
- 12) H. GILMAN, C. SHERMAN, C. PRICE, J. amer. chem. Soc., 1946, 68, 1291.
- 13) C.C. CULVENOR, W. DEWIES et F.G. HALEY, J. chem. Soc., 1950, p. 3123.
- 14) L.W. TREWOY et W.G. BROWN, J. amer. chem. Soc., 1949, 71, 1675.
- 15) L.J. HAYNES, I. HEILBRON, E.R.H. JOHNES, P. SONDEHEIMER, J. chem. Soc., 1947, p. 1583.
- 16) R.C. WATERS et C.A. VANDER WERF, J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 709.
- 17) F. GERHARD, Ber. 24, 352 (1891).
- 18) K.I. GODFREY et I.L. FINAR, J. chem. Soc., p. 2295, 1954.
- 19) I.I. GRANDBERG et A.N. KOST, Advances in heterocyclic chemistry, Academic Press, New-York, 1966, vol. 6, p.371.
- 20) C. COQUELET, Thèse U.S.T.L., Montpellier, 1972.
- 21) BURTON, J. chem. Soc., 1928, p. 1650.
- 22) BURTON, J. chem. Soc., 1929, p. 457.
- 23) W. KING, W.N. PENPRASE et M.C. KLOETZEL, J. org. chem., 26, p. 3558, 1961.
- 24) M. FETIZON et M. GOLFIER, C.R. 1968, 267, p. 900.
- 25) BODFORSS, Ber. 51, 192 (1918).

- 26) H. JORLANDER, Ber., 49, 2786, (1916),
O. WIDMAN, Ber. 49, 2781 (1916).
- 27) N.H. CROMWELL, J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 5752.
- 28) L. KNORR, Ann. 238, 200, 1887.
- 29) L.C. RAIFORD et W.J. PETERSON, J. org. chem., 1, 544, 1937.
- 30) TISHCHENKO I.G., STANISHEVSKII L.S., KAVALEVA A.F., OSIPOVA S.N.,
Vestsi Akad. Nevuk Belaruss S.S.R. - Ser Khim Navuk 1970, 86-89.
- 31) BERSON J.A., J. amer. chem. Soc. 1952, 74, 5177.
- 32) G. DARZENS, C.R. 139, 1214, 1904.
C.R. 141, 766, 1905.
- 33) M. BALLESTER et P.D. BARTLETT, J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 2042.
- 34) C.P. KOHLER, N.K. RICHMEYER et W.F. HESTER, J. amer. chem. Soc., 1931,
53, 205.
- 35) TISHCHENKO I.G. et L.S. STANISHEVSKII, Vestsi Akad Navuk Belaruss S.S.R.
Ser Khim Navuk 1967, 5, 132, - C.A 59220d - 58, 1968.
- 36) H. KWART et L.G. KIRK, J. org. chem., 22, 116-126, (1957).
- 37) S.E. BOXER et R.P. LINSTEAD, J. chem. Soc., p. 740 (1931).
R.P. LINSTEAD, E.G. NOBLE et E.J. BOORMAN, J. chem. Soc. p. 557 (1933).
- 38) R.S. RASMUSSEN, R.R. BRATTAIN et P.S. ZUCCO, J. chem. Phys. 15, 135,
1947.
N. SHEPPARD et G. SUTHERLAND, Proc. Roy. Soc. A 196, 195, 1949.
- 39) L.F. HATCH et S.S. NESBITT, J. amer. chem. Soc., 1950, 72, 727.
- 40) M.S. NEWMAN et B.J. MAGERLEIN, Org. Reactions, 5, 413, 1949.
- 41) T.I. TEMNIKOVA et V.F. MARTYNOV, J. Gen. chem., U.R.S.S., 15, 499, 1945.
C.A. 40, 4694, 1946.
- 42) H.O. HOUSE, D.J. REIF et R.L. WASSON, J. amer. chem. Soc., 79, 2490, 1957.
- 43) J.H. BREWSTER et E.L. ELIEL, Org. Reactions, 7, 99, 1953.
- 44) TIZANE, Thèse Montpellier, 1969.
- 45) J.C. EARL et A.W. MACKNEY, J. chem. Soc. p. 899, 1938.
- 46) W. BAKER et W.D. OLLIS, V.D. POOLE, J. chem. Soc., p. 307, 1949.
- 47) J.C.E. SIMPSON, J. chem. Soc., p. 94, 1946.
- 48) W. BAKER, W.D. OLLIS et V.D. POOLE, J. chem. Soc., p. 1542, 1950.
- 49) W. BAKER et W.D. OLLIS, chem. Ind (London) p. 910, 1955.
- 50) J.C. EARL, Nature, 158, 910, 1946.
- 51) T.I. BIEBER, Chem. Ind (London) p. 1055, 1955.

- 52) A.R. KATRITZKY, Chem. Ind (London) p. 1391, 1955.
- 53) H. KATO, M. HASHIMOTO et M. OHTA, Nippon Kagaku Zasshi 78, 707, 1957.
- 54) P. BROOKES et J. WALKER, J. Chem. Soc. p. 4409, 1957.
- 55) M. HASHIMOTO et M. OHTA, Bull. Chem. Soc. Japan, 34, 668, 1961.
- 56) F. KROHNKE et H.H. STEUERNAGEL, Angew. chem. 73, 26, 1961.
- 57) J. GOERDELER et W. ROTH, Ber. 96, 534, 1963.
- 58) M. BEGTRUP et C. PETERSEN, Acta chem. Scand. 21, 633, 1967.
- 59) H. KATO, S. SATO et M. OHTA, Tetrahedron Letters, p. 4261, 1967.
- 60) L.J. BELLAMY et WILLIAMS, Trans Faraday Soc. 55, 14, 1959.
- 61) N.H. CROMWELL et H. HOEKSEMA, J. amer. chem. Soc. 1949, 71, 716.
- 62) N.H. CROMWELL, N.G. BARKER, R.A. WANKEL, P.J. VANDERHORST, F.W. OLSON et J. HILL, Anglin, J. amer. chem. Soc. 1951, 73, 1044.
- 63) N.H. CROMWELL et R. MOHRBACKER, J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 6252.
- 64) M. HASHIMOTO et M. OHTA, Nippon Kagaku Zasshi 1957, 78, 181.
- 65) V.F. VASIL'EVA et V.G. YASHUNSKII, Khim Nauk Prom 1958, 3, 282.
C.A. 1958, 52, 20013.
- 66) V.G. YASHUNSKII et V.F. VASIL'EVA, Dokl Akad. Nauk S.S.S.R., 130,
350, 1960.
- 67) C.V. GRECO, M. PESCE et J.M. FRANCO, J. Heterocyclic Chem., 3, 391, 1966.
- 68) J.C. EARL; Rec. Trav. chim., 75, 1080, 1956.
- 69) J.C. EARL, Rec. Trav. chim., 75, 346, 1956.
- 70) R. HUISGEN et R. GRASHEY, Angew. chem. 74, 29, 1962.
- 71) V.F. VASIL'EVA et V.G. YASHUNSKII et M.N. SHCHUKINA, Zh. Obshch. Khim.
30, 698, 1920 ; C.A. 54, 24674, 1960.
- 72) TIZANE, Thèse Montpellier, 1969.
- 73) Z. TAKAYANAGI et M. OHTA. Travaux non publiés (1965).
- 74) R. DELABY et G. MOREL, Bull. Soc. chim., 39, 221, 1925.
- 75) A. KLAGES, Ber., 35, p. 2649, 1902.
- 76) MANNICH et HELNER, Ber., 55, 359, 1922.
- 77) G. MAXWELL, Org. Synth. Coll. Vol. III, p. 305.
- 78) W. THEILACKER et OTTO R. LEICHTLE, Ann. 572, 121, 1951.
- 79) T.F. DANKOVA, T.N. BOKOVA, N.A. PREOBRAZHENSKII, A.E. PETRUSHCHENKO,
I.A. IL'SHTEIN et N. SHVETSOV, Zhur Obshchei. Khim, 21, 787, 1951 ;
C.A. 9518f - 45, 1951.
- 80) MINORU SUZUKI et BUNJI SHIMIZU, J. Pharm. Soc. Japan, 73, 394, 1953.
C.A. 3295d - 48, 1954.

- 81) MACBETH, J. chem. Soc. 123, 1128, 1923.
- 82) COMBES, C.R. 111, 422.
- 83) HORST BOHME et Hans SCHNEIDER, Ber. 91, 1100, 1958.
- 84) J.C. EARL et R.J.W. LEFEVRE, I.R. WILSON, J. chem. Soc., p. S.103, 1949.
- 85) F.H.C. STEWART, Travaux non publiés, Cf. Chem. Rev., 64, 129, 1964.
- 86) C.V. GRECO, J. TOBIAS et L.B. KIER, J. heterocyclic chem. 4, 160, 1967.
- 87) D.L. HAMMICK et D.J. VOADEN, J. chem. Soc., p. 3303, 1961.
- 88) P. ZUMAN et D.J. VOADEN, Tetrahedron, 16, 130, 1961.
- 89) B.E. ZAITSEV et YU. N. SHEINKER, Izv. Akad. Nauk S.S.S.R., Otd. Khim Nauk, p. 407, 1962.
C.A. 57, 6763, 1962.
- 90) YU. G. BOROD'KO et YA. K. ZYRKIN, Opt Spektroskopiya, 11, 482, 1961
C.A. 56, 4296, 1962.
- 91) A.V. EL'TSOV et N.M. OMAR, Zh. org. Khim. 1968, 4, 726.
C.A. 1968, 69, 2903.
- 92) R.L. HINMAN, R.D. ELLEFSON, R.D. CAMPBELL, J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 3989.
- 93) P. BOUCHET, J. ELGUERO et R. JACQUIER, Tetrahedron 1966, 22, 2466.
- 94) J. SANSOULET, Z. WELWART, Bull. Soc. chim. 1962, p. 77.
- 95) DOUB et VANDENBELT, J. amer. chem. Soc., 1947, 69, 2714.
1949, 71, 2414.
- 96) A.E. GILLIAM et E.S. STERN, Electronic absorption spectroscopy, Edward Arnold, Londres, 1957.
- 97) "Techniques of organic chemistry", volume IX, p. 444 interscience New-York, 1956.
- 98) L.J. BELLAMY et R.L. WILLIAMS, Trans Faraday Soc., 55, 14, 1959.
- 99) KLAGES et KLENK, Ber. 39, 2552.
-

IIe PARTIE

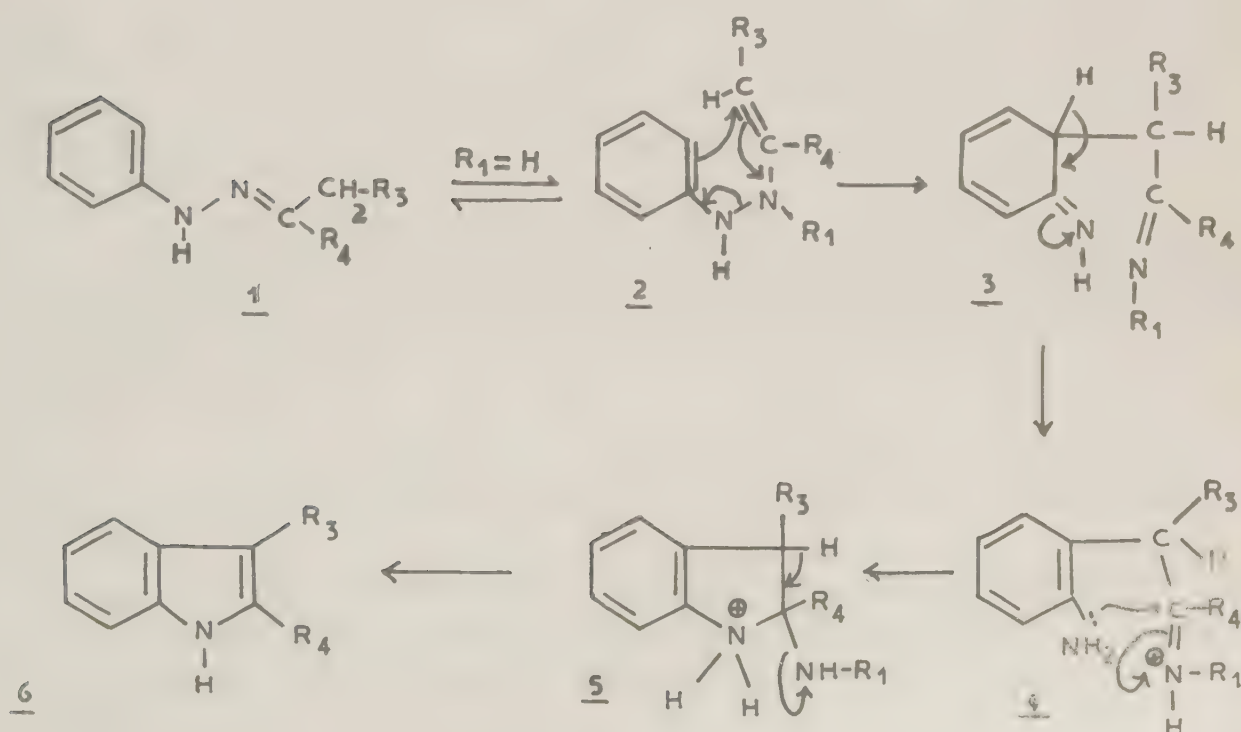
ACTION DES HYDRAZINO-2 PYRIMIDINES

SUR LES COMPOSES CARBONYLES

La réaction d'indolisation a été étudiée dans notre laboratoire. Il nous a semblé intéressant de poursuivre cette étude afin d'obtenir des composés bicycliques.

Si le mécanisme de la réaction de Fischer est bien connu, il n'a pas été possible jusqu'à présent d'isoler les intermédiaires et, dans ce but, comme nous le verrons ultérieurement, nous avons pensé que la réaction effectuée avec des hydrazino-2 pyrimidines pourrait apporter un début de solution.

Dans le schéma suivant, nous rappellerons le mécanisme de la réaction d'indolisation proposé par ROBINSON (1).



L'étape de réarrangement sigmatropique [3,3] s'effectue nécessairement à partir du tautomère ènehydrazine 2, or l'équilibre hydrazone ènehydrazine est très fortement déplacé vers la forme hydrazone (2). Ceci explique en partie le rôle prépondérant du catalyseur du type acide de Lewis qui, soit par protonation, soit par formation de complexe, favorisera la structure ènehydrazine. Ce rôle prépondérant du catalyseur dans cette étape a été mis en évidence par les travaux de BUU HOI (3) qui, dans la cyclisation de Fischer de la phénylhydrazone de la méthyl-benzylcétone a pu orienter la réaction vers l'obtention, soit de méthyl-2 phényl-3 indole, soit de benzyl-2 indole en changeant uniquement le catalyseur.

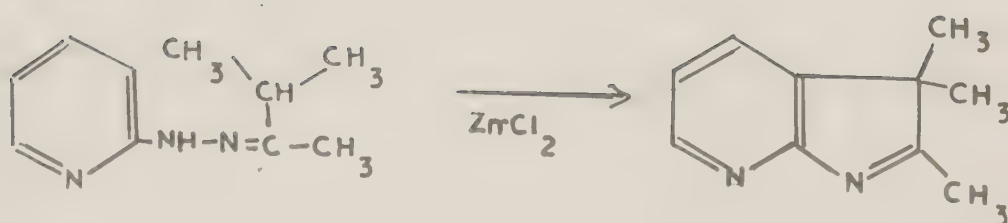
Cette constatation a été exploitée par différents auteurs (4,5,6,7,8) qui accèdent directement à l'ènehydrazine par condensation d'une hydrazine disubstituée 1-2 sur un composé carbonylé. Cependant, si BROWN (4,5,6) utilise la méthyl-1 (diméthyl-2',6') phényl-2 hydrazine afin d'empêcher la cyclisation en indole en vue d'obtenir la diimine 3, J. P. CHAPELLE (7) a centré son travail sur l'obtention d'indoles en utilisant des conditions douces (reflux dans le benzène ou le xylène). Pour cela, il utilise l'hydrazobenzène et la méthylphénylhydrazine.

Par condensation de l'hydrazobenzène avec la cyclohexanone, la cyclopentanone et le pyruvate d'éthyle, il obtient uniquement l'indole correspondant avec des rendements comparables à ceux obtenus par cyclisation des phénylhydrazones correspondantes en présence d'acide de Lewis.

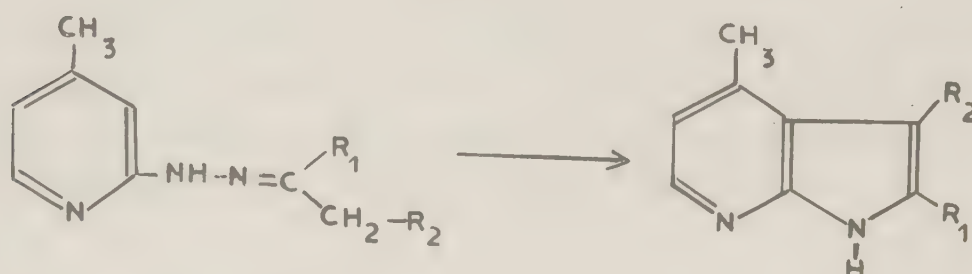
D'autre part, si la condensation de la méthyl-1 phényl-2 hydrazine conduit dans le cas de la cyclohexanone et de la cyclopentanone à plusieurs produits dont un indole, ce dernier est absent dans les produits de réaction avec le pyruvate d'éthyle.

Des études concernant la réaction de Fischer ont également été effectuées sur des hydrazones dérivant de la pyridine et de la pyrimidine.

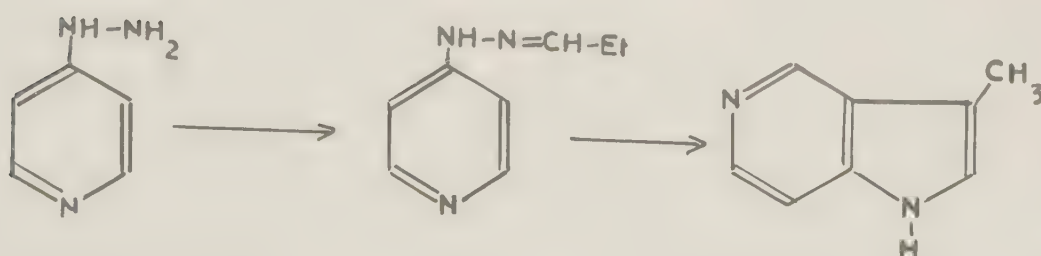
Ainsi FICKEN et KENDALL (9) obtiennent le méthyl-2 diméthyl-3,3 3H aza-7 indole par cyclisation en présence de chlorure de zinc de l'hydrazone formée à partir de la méthyl isopropyl cétone et de l'hydrazino-2 pyridine.



HERBERT et WIBBERLEY (11) obtiennent les méthyl-4 aza-7 indoles par indolisation thermique de l'hydrazone dérivant de l'hydrazino-2 méthyl-4 pyridine.



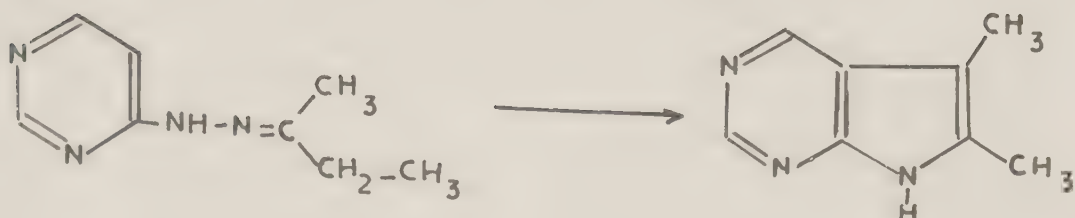
De même, CROOKS et ROBINSON (10) obtiennent des aza-5 indoles par cyclisation d'hydrazones dérivant d'hydrazino-4 pyridine.



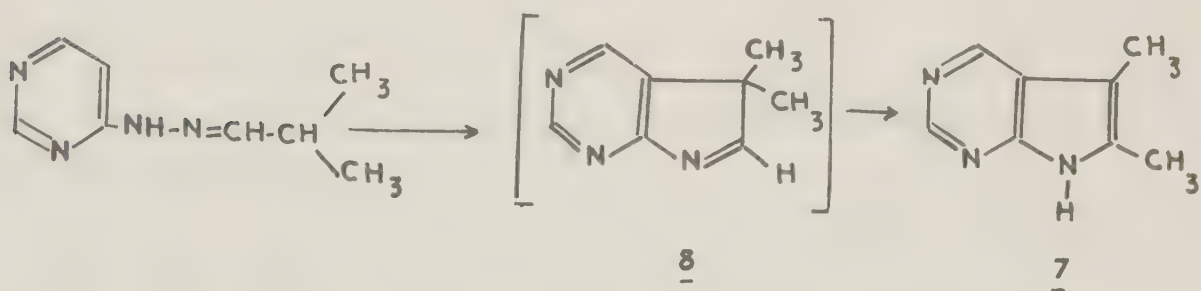
Des études concernant la série pyrimidinique où le groupe (alkylidène 2') hydrazino est en position -4 ont également permis à CROOKS et ROBINSON (10) d'obtenir des diaza-5,7 indoles.

Ainsi, (l'éthyl acétylidène 2') hydrazino-4 pyrimidine par

ébullition dans le diéthylène glycol conduit au diaza-5,7 diméthyl-2,3 indole.

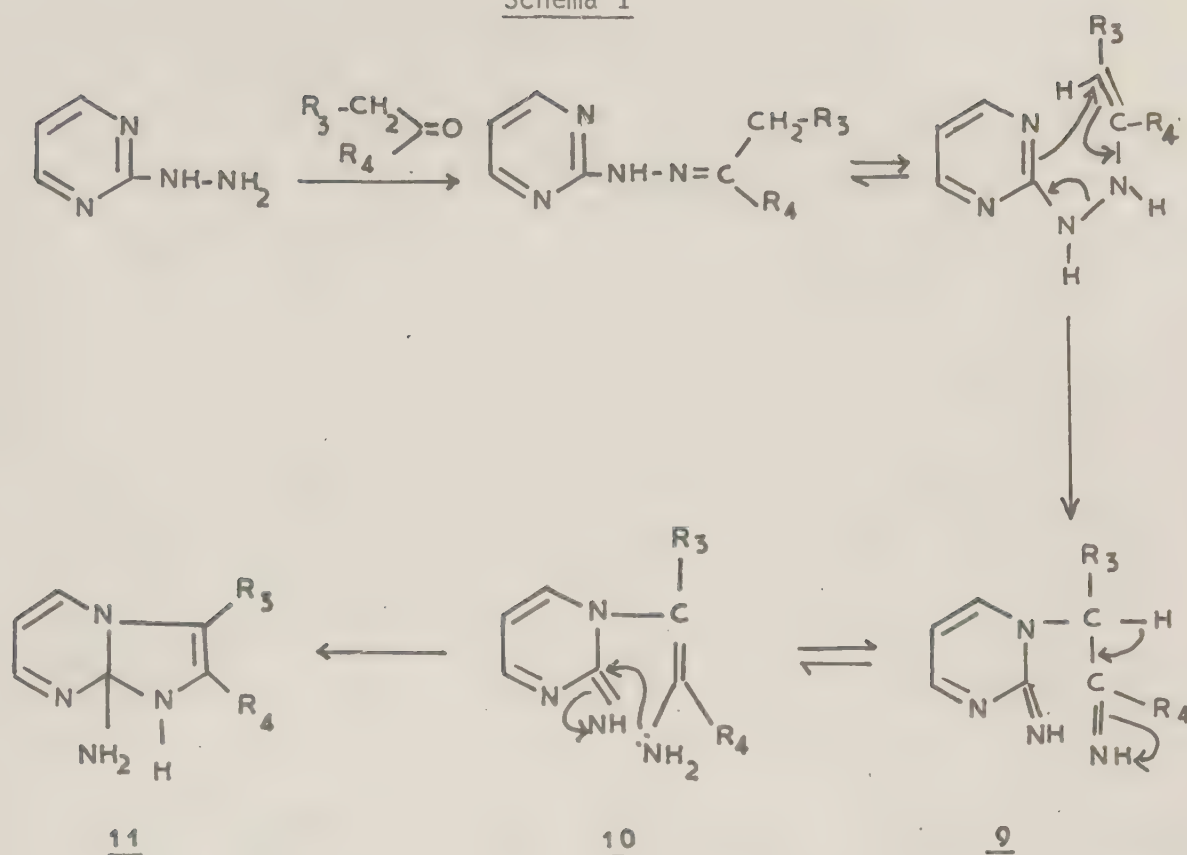


Ces auteurs ont essayé d'étendre cette synthèse à la préparation de diaza-5,7, 3H indoles. Pour cela, ils portent à ébullition une solution d'(isobutylidène 2') hydrazino-4 pyrimidine dans le monoéthylène glycol, mais aucune indolisation de ce composé ne pouvait être détectée dans ces conditions ; tandis que l'hydrazone à reflux dans le diéthylène glycol conduisait seulement au diaza-5,7 diméthyl-2,3 indole 7. Ces auteurs supposent un réarrangement de PLANCHER (12) provoqué thermiquement (13) du diaza-5,7 diméthyl-3,3, 3H indole 8 formé intermédiairement.



Cependant, toutes les études effectuées jusqu'à présent concernaient des hydrazines hétérocycliques possédant un carbone aromatique en α de l'hydrazine. Il nous a donc semblé intéressant d'étudier le comportement vis-à-vis des composés carbonylés des hydrazino-2 pyrimidines dans lesquelles l'absence de proton en α de l'hydrazine empêcherait la formation d'aza indole comme l'indique le schéma I.

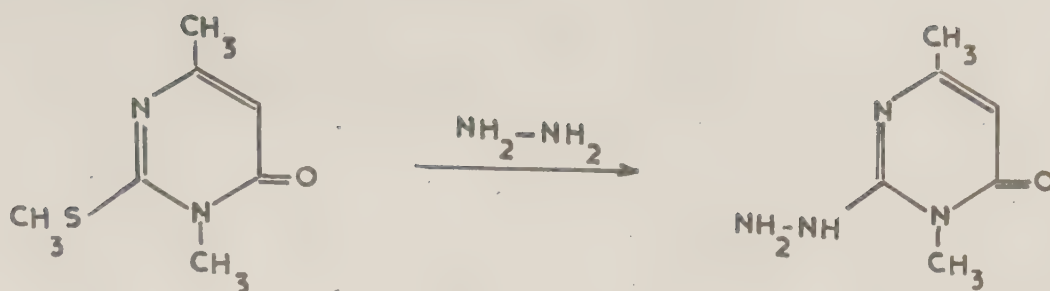
Schéma 1



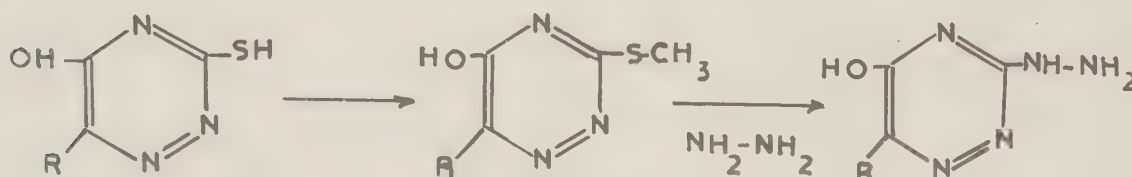
Nous pouvons donc envisager dans cette réaction d'isoler un intermédiaire réactionnel tel que 9 ou 11.

Pour aborder cette étude, nous avons tout d'abord préparé les hydrazines nécessaires à celle-ci.

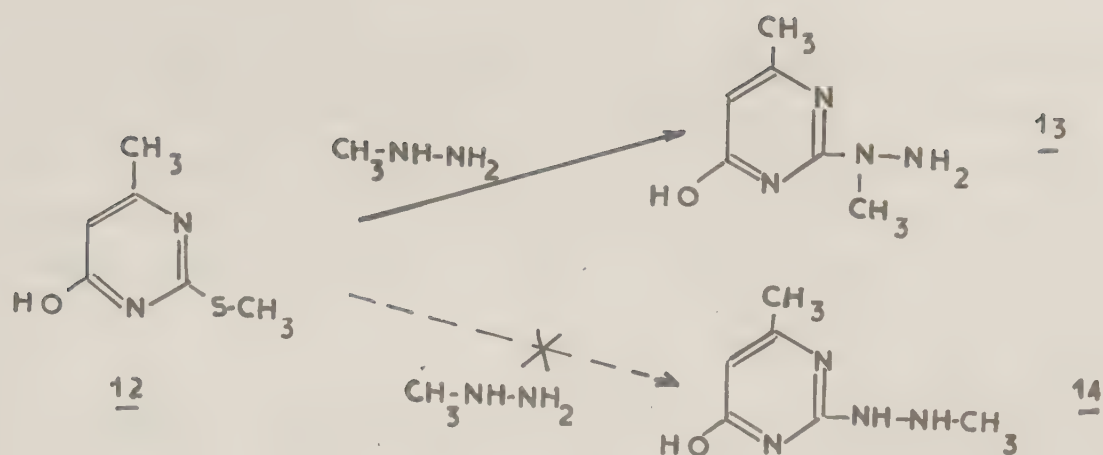
La substitution d'un groupe méthyl mercapto par l'hydrazine est bien connue. Ainsi, VANDERHAEGHE et CLAISEN (14) par action de l'hydrazine sur le méthyl mercapto-2 diméthyl-1,4 pyrimidone-6 obtiennent l'hydrazino-2 diméthyl-1,4 pyrimidone-6.



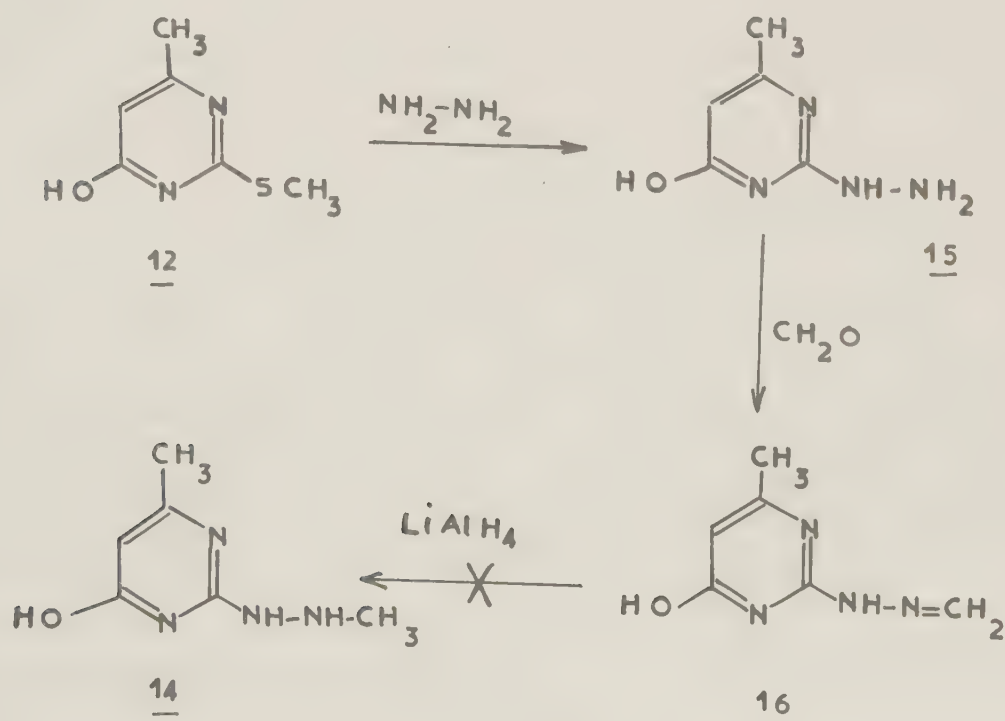
De même, LIBERMANN et JACQUIER (15) ont remplacé dans les sulfoxytriazines le groupement mercapto par le groupement hydrazino en les chauffant avec un excès d'hydrazine, dans l'alcool. Les rendements initiaux sont améliorés par une méthylation préalable du groupement mercapto.



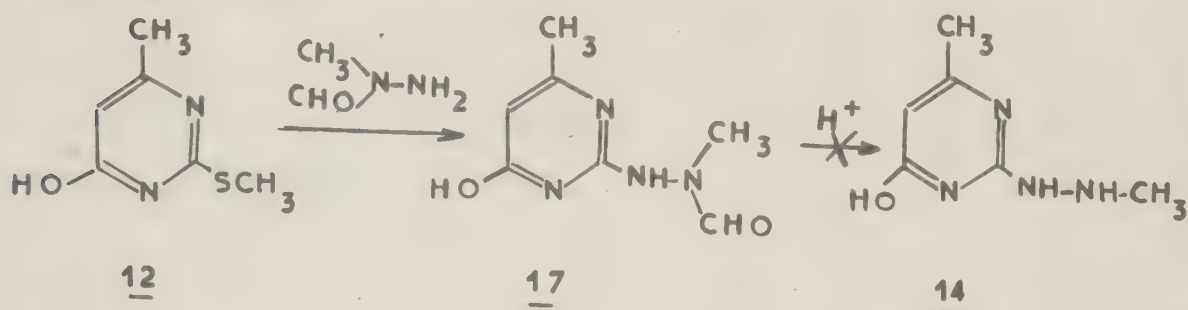
L'action de la méthyl hydrazine sur la méthyl mercapto-2, méthyl-4, hydroxy-6 pyrimidine 12 conduit au composé (méthyl 1') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 13 et non pas au composé (méthyl 2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 14. En effet, l'azote secondaire est beaucoup plus basique que l'azote primaire et la substitution du groupe méthylmercapto par la méthyl hydrazine se fera par l'azote secondaire comme le montre le schéma suivant



Nous avons essayé de préparer le composé 14 par une autre voie. Par action de l'hydrazine sur le composé 12, il se forme l'hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 15, laquelle réagit avec le formaldéhyde pour donner le (méthylène 2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 16. Mais du fait de son insolubilité dans l'éther et le THF, l'hydrazone 16 n'a pu être réduite par l'hydrure de lithium aluminium pour conduire au composé 14.



Nous avons alors tenté une autre méthode de préparation du composé 14. Pour cela, nous avons tout d'abord préparé le (méthyl-2', formyl-2') hydrazino-2 méthyl-4 pyrimidine 17 par action de la méthyl-1 formyl-1 hydrazine sur le composé 12. Mais les divers essais d'hydrolyse du composé 17 n'ont pas permis d'obtenir le composé 14



Nous avons appliqué la réaction de substitution du groupe méthyl-mercapto par les hydrazines dans le cas de la méthyl hydrazine, la diméthyl 1,2 hydrazine, l'hydrazine hydrate et la méthyl-1, formyl-1 hydrazine.

Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau I.

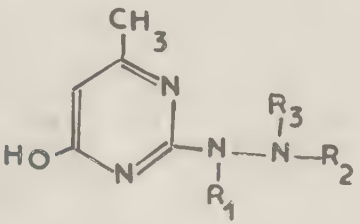
TABLEAU I
SYNTHÈSE DES HYDRAZINO-2 PYRIMIDINES

Produit de départ	Hydrazine	Produit obtenu
méthyl mercapto-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine <u>12</u>	$\text{CH}_3\text{-NH-NH}_2$	(méthyl 1') hydrazino-2, méthyl-4, hydroxy-6 pyrimidine <u>13</u>
méthyl mercapto-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine <u>12</u>	$\text{CH}_3\text{-NH-NH-CH}_3$	(diméthyl 1',2') hydrazino-2, méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine <u>18</u>
méthyl mercapto-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine <u>12</u>	$\text{NH}_2\text{-N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CHO} \end{matrix}$	(méthyl-2', formyl-2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine <u>17</u>
méthyl mercapto-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine <u>12</u>	$\text{NH}_2\text{-NH}_2, \text{H}_2\text{O}$	hydrazino-2, méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine <u>15</u>

Les hydrazino-2 pyrimidines sont caractérisées par leur spectre R.M.N. : tableau II.

TABLEAU II

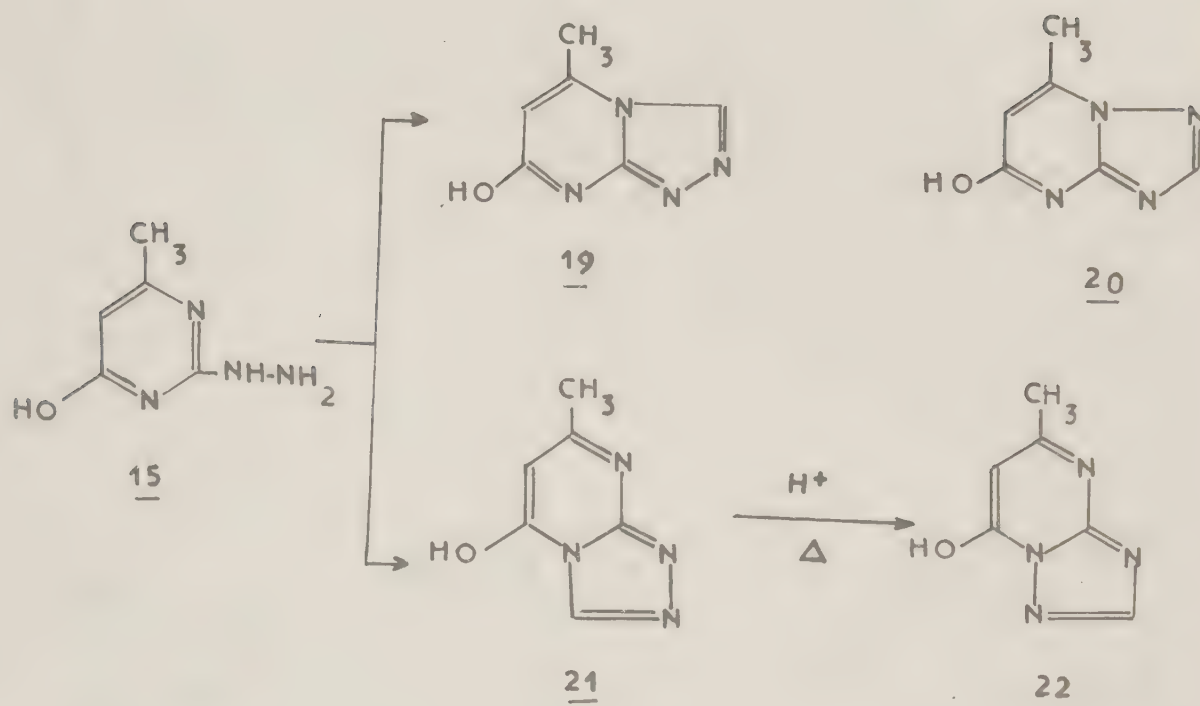
SPECTRES R.M.N. DES HYDRAZINO-2 PYRIMIDINES

	Solvant	CH ₃ -6	H-5	R ₁	R ₂	R ₃
R ₁ =CH ₃ R ₂ =H=R ₃ <u>13</u>	DMSO-d ₆	2,07 (s)	5,43 (s)	3,27 (s)		
R ₁ =CH ₃ R ₂ =H=R ₃ <u>13</u>	CDCl ₃	2,13 (s)	5,60 (s)	3,37 (s)		
R ₁ =R ₂ =CH ₃ R ₃ =H <u>18</u>	CDCl ₃	2,17 (s)	5,57 (s)	3,27 (s)	2,63 (s)	
R ₁ =R ₂ =R ₃ =H <u>15</u>	CF ₃ CO ₂ H	2,43 (s)	6,10 (s)			
R ₁ =H R ₂ =CH ₃ R ₃ =CHO <u>17</u>	CDCl ₃	2,43 (s)	5,90 (s)		3,97 (s)	8,57 (s)

Les réactions de cyclisation des hydrazino-2 pyrimidines par l'acide formique ont déjà été étudiées par différents auteurs en vue d'obtenir des triazolo pyrimidines.

Ainsi, ALLEN et coll. (16) reprenant les travaux de BULOW (17,18) et de BIRR et WALTER (19) ont montré que le produit isolé en fin de réaction dépend du pH; en milieu neutre, ils obtiennent un mélange de 19 et 21 ; en milieu acide, seul (22) est obtenu ; d'autre part 21 traité soit en milieu acide, soit par chauffage, donne 22 alors que 19

est stable et ne se transpose pas en 20.

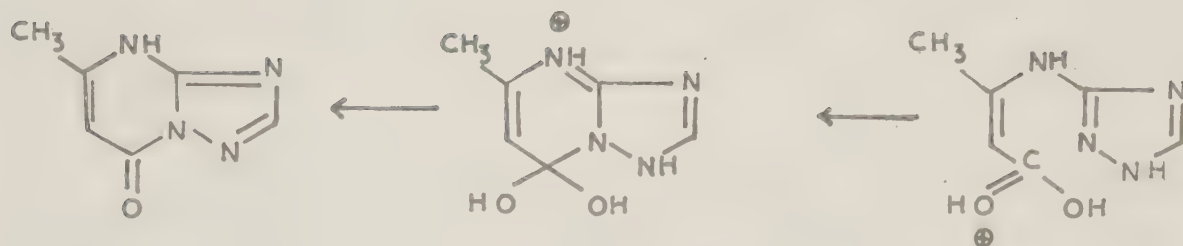
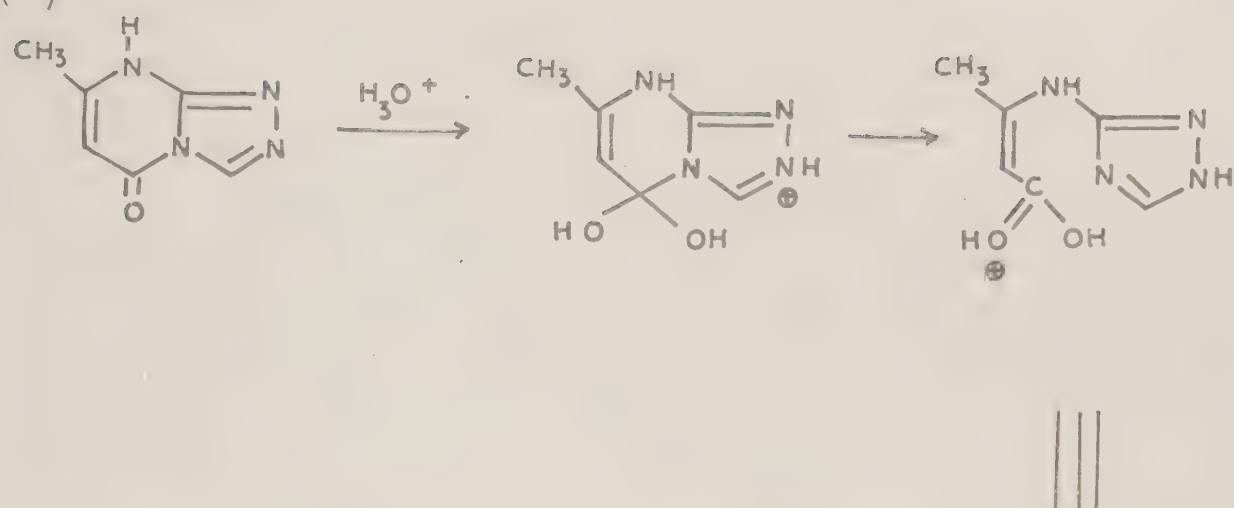


Ce résultat a été retrouvé par WILLIAMS (20) avec des produits de même structure mais possédant des substitutions différentes. SPICKETT et WRIGHT (21) précisent l'influence du solvant ainsi que celle des substitutions.

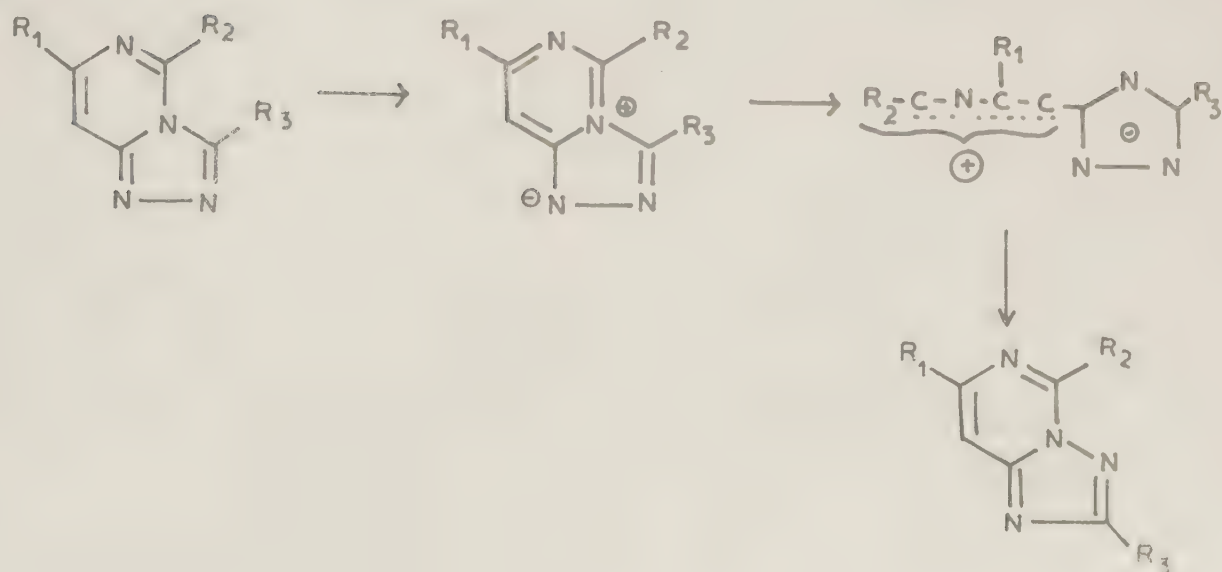
Deux mécanismes ont été proposés pour interpréter ces transpositions ; l'un (A) par ALLEN et coll. (16) et par SPICKETT et WRIGHT (21). Ce mécanisme est semblable à celui de la transposition de Dimroth (22) et fait intervenir l'attaque en milieu acide d'un agent nucléophile sur l'atome de carbone en δ de l'azote commun aux deux cycles, suivie de l'ouverture du cycle triazine et de sa recyclisation. Le second mécanisme (B) est dû à MILLER et ROSE (23) qui cherchent à interpréter la transposition, en absence de tout solvant. Ces auteurs proposent la formation de zwitterions intermédiaires puis une ouverture du cycle triazine et enfin une recyclisation.

Ces deux mécanismes sont développés dans le schéma suivant :

(A)



(B)

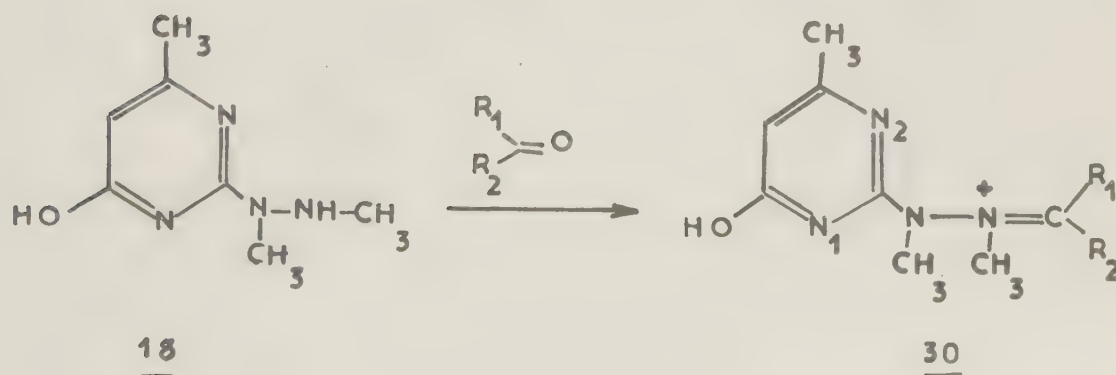


Comme nous l'avons déjà mentionné, le but initial de notre travail était l'étude des intermédiaires possibles de la réaction d'indolisation de Fischer. Cette réaction de cyclisation s'effectue dans des conditions douces avec les hydrazines 1-2 disubstituées. Aussi, avons-nous, dans un premier temps, étudié la réactivité de la (diméthyl-1',2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine vis-à-vis des composés carbonylés.

Comme nous l'indiquons dans le tableau III, et contrairement à ce que nous attendions, nous n'avons pu isoler les intermédiaires de la réaction mais des composés bicycliques correspondant à la structure triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5.

Remarquons toutefois qu'un tel résultat n'est pas pour nous surprendre, étant donné que lors de l'attaque de l'hydrazine sur le composé carbonylé, il se forme intermédiairement un composé possédant une structure hydrazononium 30 présentant un carbone électrophile. Et l'existence dans la partie pyrimidine d'un azote nucléophile devra effectivement conduire à une structure bicyclique comme le montre le schéma II :

Schéma II



Les produits obtenus sont donnés dans le tableau III

Tableau III
Action de la (diméthyl-1',2') hydrazino-2-méthyl-4 hydroxy-6
pyrimidine 18 sur les composés carbonylés

Composé carbonylé	Produit obtenu	Rendement
Cyclohexanone	Triméthyl-1,2,7 cyclohexyl-3 triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 <u>23</u>	70 %
Acétone	Pentaméthyl-1,2,3,3,7, triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 <u>24</u>	60 %
Diacétyle	Tétraméthyl-1,2,3,7, acétyl-3 triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 <u>25</u>	40 %
Pyruvate d'éthyle	Tétraméthyl-1,2,3,7, carboxy-3 triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 <u>26</u>	40 %
Benzaldéhyde	Triméthyl-1,2,7, phényl-3 triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 <u>27</u>	50 %
Acétaldéhyde	Triméthyl-1,2,3,7 triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 <u>28</u>	60 %
Isobutyraldéhyde	Triméthyl-1,2,7, isopropyl-3 triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 <u>29</u>	60 %

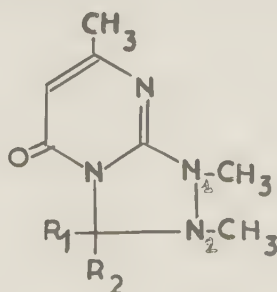
L'action de la (diméthyl-1',2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 18 sur l'acétophénone n'a pas conduit à la tétraméthyl-1,2,3,7 phényl-3 triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 attendue. Nous récupérons les produits de départ.

Les spectres R.M.N. des triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 obtenues sont réunis dans le tableau IV.

Tableau IV

Spectres R.M.N. des triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 dans CDCl_3

Produit		CH_3	H	$\text{N}_1\text{-CH}_3$	$\text{N}_2\text{-CH}_3$	R_1	R_2		
$\begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix} \text{ > } = \text{Cyclohexyl}$	23	2,17(s)	5,60(s)	3,20(s)	2,50(s)		1,60 (m)		
$\begin{matrix} \text{R}_1 = \text{CH}_3 \\ \text{R}_2 = \text{CH}_3 \end{matrix}$	24	2,17(s)	5,67(s)	3,17(s)	2,53(s)		1,70 (s)		
$\begin{matrix} \text{R}_1 = \text{CO-CH}_3 \\ \text{R}_2 = \text{CH}_3 \end{matrix}$	25	2,20(s)	5,73(s)	3,10(s)	2,53(s)	2,23(s)	1,77(s)		
$\begin{matrix} \text{R}_1 = \text{CH}_3 \\ \text{R}_2 = \text{-C(=O)-O-CH}_2\text{-CH}_3 \end{matrix}$	26	2,17(s)	5,70(s)	3,10(s)	2,63(s)	1,93(s)	CH_3 1,27(t)	CH_2 4,27(q) J=6,5Hz	
$\begin{matrix} \text{R}_1 = \text{H} \\ \text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix}$	27	2,20(s)	5,70(s)	3,20(s)	2,73(s)	5,93(s)	7,40(s)		
$\begin{matrix} \text{R}_1 = \text{H} \\ \text{R}_2 = \text{CH}_3 \end{matrix}$	28	2,20(s)	5,70(s)	3,20(s)	2,60(s)	5,10(s)	1,45(d) J=6 Hz		
$\begin{matrix} \text{R}_1 = \text{H} \\ \text{R}_2 = \text{-CH(CH}_3\text{)}_2 \end{matrix}$	29	2,23(s)	5,75(s)	3,20(s)	2,67(s)	4,97(d) J=3,5Hz	H masqué par les méthyles	CH_3 0,72(d) J=6,5Hz	CH_3 0,97(d) J=6,5Hz



Nous avons montré dans le schéma II que l'action de la (diméthyl-1',2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine sur les composés carbonylés pouvait conduire à deux produits 30a et 30b suivant que la cyclisation sur le carbone en $\text{C}=\text{N}^+$ se fait par l'un ou l'autre des deux azotes N_1 et N_2 .

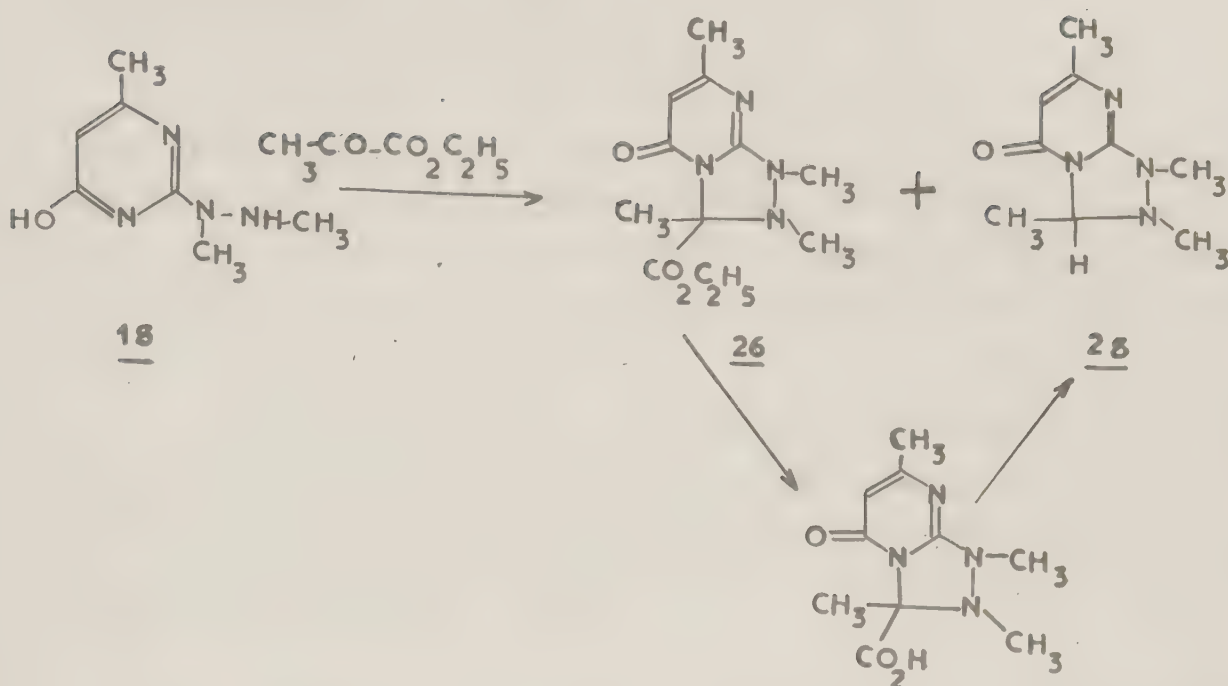
Cependant, l'examen des spectres R.M.N. du tableau IV fait apparaître que la réaction conduit dans tous les cas à un seul produit (un seul pic CH_3 -7, un seul pic H, deux pics pour les deux $\text{N}-\text{CH}_3$)

Etant donnés les résultats de ALLEN et coll. (16) suivant lesquels la cyclisation, en milieu acide, de l'hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 15 conduirait préférentiellement à une cyclisation par l'azote N_1 , nous proposons, sans toutefois le démontrer, que le produit obtenu est sous la forme 30b.

D'autre part, l'étude du spectre R.M.N. du triméthyl-1,2,7 isopropyl-3 triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 29 fait apparaître quatre pics pour le groupe isopropyle. Ce résultat ne correspond pas à l'existence de deux isomères. En effet, nous observons un seul pic CH_3 -7, un seul pic H et deux pics pour les 2- $\text{N}-\text{CH}_3$. Nous pensons qu'il s'agit d'une non équivalence des deux méthyles du groupe isopropyle due à la présence d'un centre d'asymétrie.

Notons d'autre part que la réaction de la (diméthyl-1',2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 18 avec le pyruvate d'éthyle conduit à deux produits ; l'un le tétraméthyl-1,2,3,7 carbétoxy-3 triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 26 correspondant au produit normalement attendu, et l'autre le tétraméthyl-1,2,3,7 triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 28. Ce dernier, en faible pourcentage, provient vraisemblablement du composé 26 après saponification et décarboxylation dans le milieu réactionnel, comme le montre le schéma III.

Schéma III



Les deux produits 26 et 28 sont séparés par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant le mélange éther-alcool : 80-20.

Les triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 obtenues présentent en infra-rouge une bande carbonyle située entre 1660 cm^{-1} et 1680 cm^{-1} .

Cependant, le spectre I.R. du tétraméthyl-1,2,3,7 acétyl-3 triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 25 présente deux vibrations carbonyles à 1670 cm^{-1} et 1720 cm^{-1} correspondant respectivement au carbonyle de la pyrimidine en -5 et au carbonyle du groupe acétyle en -3.

Dans la partie précédente, nous avons vu que l'action de la (diméthyl-1',2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 18 sur les composés carbonylés ne conduit pas aux intermédiaires de la réaction d'indolisation mais à des triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5. Il nous a donc semblé intéressant de vérifier si la facilité d'obtention de ces composés provenait de l'existence intermédiairement d'une structure hydrazoneonium 30 possédant

un centre très électrophile (carbone en $\downarrow$ de $-\overset{+}{N}=$). Pour cela, nous avons étudié la réaction de la (méthyl-1') hydrazino-2, méthyl-4, hydroxy-6 pyrimidine 13 sur les composés carbonylés.

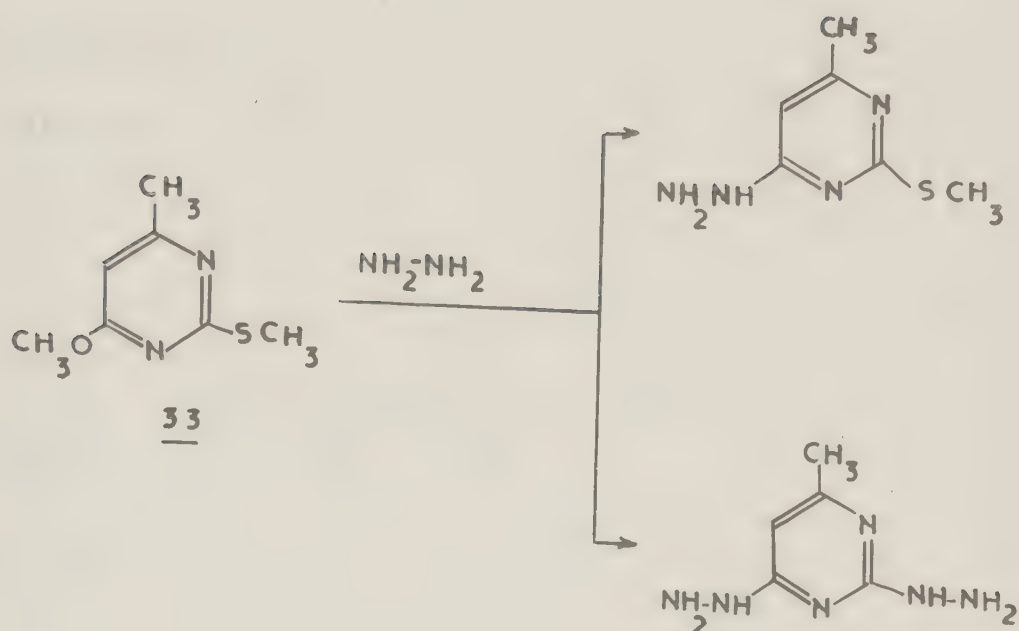
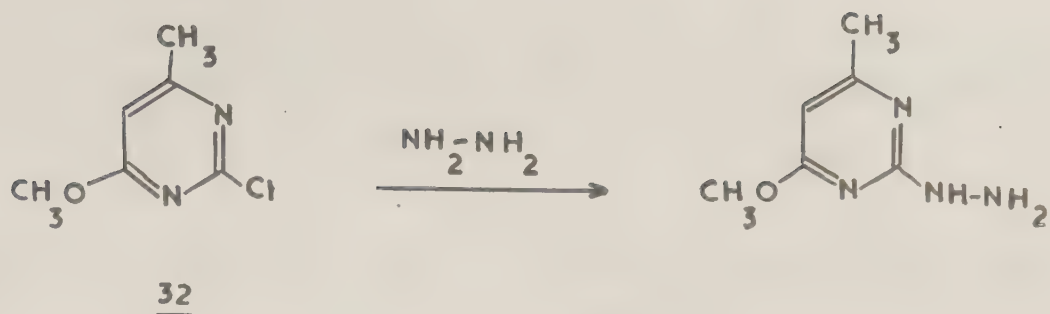
En effet, dans ce cas, nous pouvions envisager d'isoler l'hydrazone intermédiaire, celle-ci devant se cycliser difficilement, comme cela a été montré dans la série des phénylhydrazones. Effectivement, c'est ce que nous avons constaté dans la plupart des cas. Cependant, comme nous le montrerons ultérieurement, la réaction peut présenter un comportement différent suivant la nature du composé carbonylé.

Afin de connaître les caractères physicochimiques des hydrazones, il nous a semblé préférable de commencer notre étude par la synthèse d'(alkylidène 2', méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine. Dans ce cas, l'absence d'une forme tautomère -NH- en position -1 ou -3 interdit la cyclisation en composé bicyclique.

La méthode précédemment utilisée pour la synthèse de la (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 13 n'a pu être appliquée à la synthèse de la (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine 31. En effet, le groupe méthoxy en -6 est un meilleur groupe portant que le méthyl mercapto en -2.

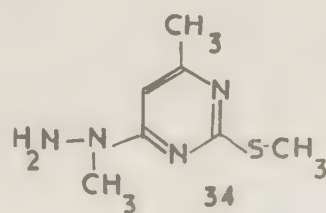
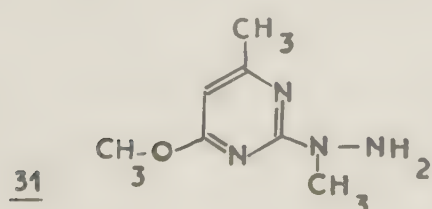
H. VANDERHAEGHE et M. CLAISEN (14) en faisant réagir le chloro-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine 32 avec l'hydrazine, obtiennent l'hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine.

Alors que par action de l'hydrazine sur la méthyl mercapto-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine 33, ces auteurs obtiennent deux produits comme le montre le schéma suivant :



Nous obtenons des résultats similaires à ceux décrits par ces auteurs, par action de la méthylhydrazine sur les composés 32 et 33.

La méthylhydrazine réagit sur le chloro-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine 32 pour conduire à la (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine 31. Par contre, le méthyl mercapto-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine 33 ne réagit pratiquement pas avec la méthylhydrazine. Nous obtenons seulement, avec un rendement très faible, le méthyl mercapto-2 méthyl-4 (méthyl-1') hydrazino-6 pyrimidine 34.



Nous avons fait réagir la (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine avec un certain nombre de composés carbonylés. Les résultats sont réunis dans le tableau V.

Tableau V

Action de la (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine 31
sur les composés carbonylés

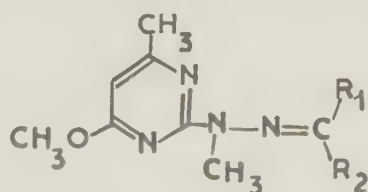
Composé carbonylé	Produit obtenu	Rdt
cyclohexanone	(méthyl-1') cyclohexylidène-2') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine <u>35</u>	80 %
acétone	(méthyl-1', isopropylidène-2') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine <u>36</u>	80 %
acétophénone	(méthyl-1', phénylacétylidène 2') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine <u>37</u>	60 %
acétaldéhyde	(méthyl-1', acétylidène-2') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine <u>38</u>	75 %
benzaldéhyde	(méthyl-1', benzylidène-2') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine <u>39</u>	70 %
isobutyraldéhyde	(méthyl-1', isobutylidène-2') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine <u>40</u>	80 %
pyruvate d'éthyle	(méthyl-1', carbétoxyacétylidène-2') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine <u>41</u>	60 %
diacétyl	(méthyl-1', acétylacétylidène-2') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine <u>42</u>	80 %

Les spectres R.M.N. des hydrazones que nous avons préparées sont donnés dans le tableau VI.

Tableau VI

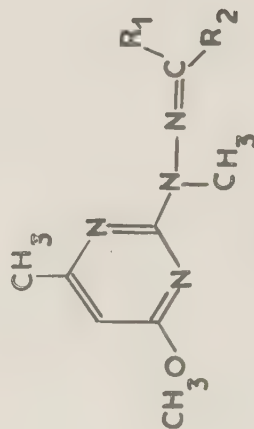
Spectres R.M.N. dans CDCl_3 des (méthyl-1', alkylidène-2') hydrazino-2
méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidines

Hydrazone	CH_3	N-CH_3	H	OCH_3	R_1	R_2
$\text{R}_1 \searrow$ $\text{R}_2 \nearrow =$  <u>35</u>	2,27 (s)	3,35 (s)	5,90 (s)	3,87 (s)	(6H) 1,5-2,01 (m)	(4H) 2,23-2,67 (m)
$\text{R}_1 = \text{CH}_3$ $\text{R}_2 = \text{CH}_3$ <u>36</u>	2,28 (s)	3,35 (s)	5,93 (s)	3,88 (s)	1,90 (s)	2,17 (s)
$\text{R}_1 = \text{CH}_3$ $\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5$ <u>37</u>	2,27 (s)	3,50 (s)	5,93 (s)	3,80 (s)	2,27 (s)	(3H) 7,27-7,57 (m) (2H) 7,73-8,01 (m)
$\text{R}_1 = \text{H}$ $\text{R}_2 = \text{CH}_3$ <u>38</u>	2,37 (s)	3,50 (s)	6,03 (s)	3,93 (s)	7,13 (q) $\text{J}=5,5 \text{ Hz}$	2,10 (m) $\text{J}=5,5 \text{ Hz}$
$\text{R}_1 = \text{H}$ $\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5$ <u>39</u>	2,37 (s)	3,67 (s)	6,10 (s)	4,00 (s)	masqué par les phényles	(3H) 7,17-7,50 (m) (2H) 7,60-7,90 (m)
$\text{R}_1 = \text{H}$ $\text{R}_2 = -\text{CH} \begin{matrix} \nearrow \text{CH}_3 \\ \searrow \text{CH}_3 \end{matrix}$ <u>40</u>	2,30 (s)	3,53 (s)	6,03 (s)	3,97 (s)	7,01 (d) $\text{J}=5 \text{ Hz}$	H 2,73 (m) CH_3 1,17 (d) $\text{J}=7,5 \text{ Hz}$
$\text{R}_1 = \text{CH}_3$ $\text{R}_2 = \text{COOC}_2\text{H}_5$ <u>41</u>	2,33	3,57	6,07	3,90	2,13	CH_2 4,40 (q) CH_3 1,4 (t) $\text{J} = 6,5 \text{ Hz}$
$\text{R}_1 = \text{CH}_3$ $\text{R}_2 = \text{C} \begin{matrix} \nearrow \text{CH}_3 \\ \searrow \text{O} \end{matrix}$ <u>42</u>	2,33 (s)	3,63 (s)	6,13 (s)	3,93 (s)	2,03 (s)	2,57 (s)



Spectres R.M.N. des (méthyl-1' alkyldène-2') hydrazino-2 méthyl-4
méthoxy-6 pyrimidines dans divers solvants

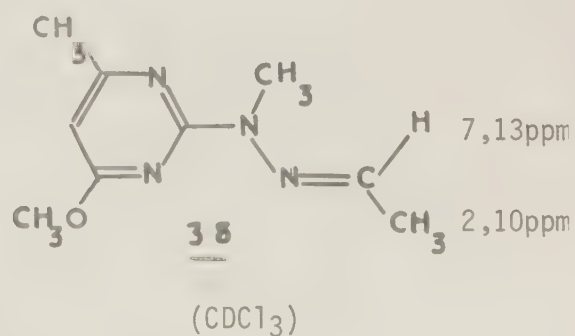
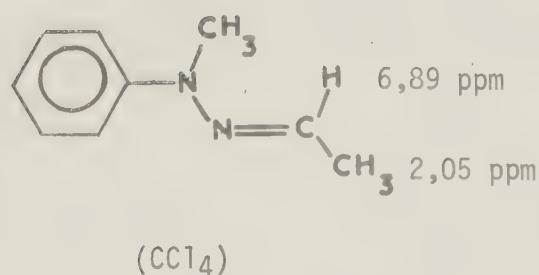
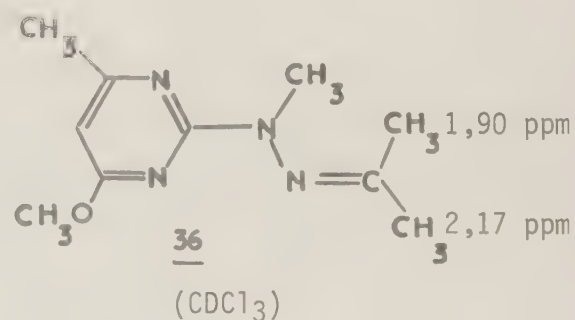
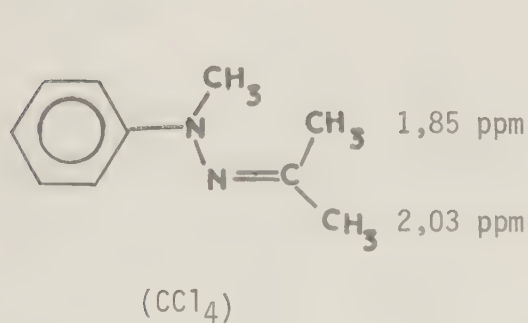
Hydrazone	Solvant	CH ₃	N-CH ₃	H	OCH ₃	R ₁	R ₂
R ₁ = H R ₂ = C ₆ H ₅ <u>39</u>	DMSO-d ₆	2,30	3,67	6,20	3,97	masqué par les phényles	(3H) 7,33-7,67 (m) (2H) 7,67-8,00 (m)
R ₁ = H R ₂ = C ₆ H ₅ <u>39</u>	CF ₃ CO ₂ H	2,57	3,83	6,40	4,23	8,23	(3H) 7,27-7,60 (m) (2H) 7,60-7,93 (m)
R ₁ = CH ₃ R ₂ = C ₆ H ₅ <u>37</u>	CDCl ₃ + CF ₃ CO ₂ H	2,50 (s)	3,57 (s)	6,20 (s)	4,13 (s)	2,37 (s)	(3H) 7,30-7,63 (m) (2H) 7,63-8,03 (m)



Il est connu que dans la série des phénylhydrazones, les produits existent sous la configuration trans caractérisée dans la N-méthylphénylhydrazone de l'acétone, en R.M.N. et dans CCl_4 par deux pics méthyles situés à 1,85 et 2,03 ppm (26). Il est également établi (26) que le c-méthyle syn par rapport à l'azote résonne au champ le plus fort, c'est-à-dire à 1,85 ppm.

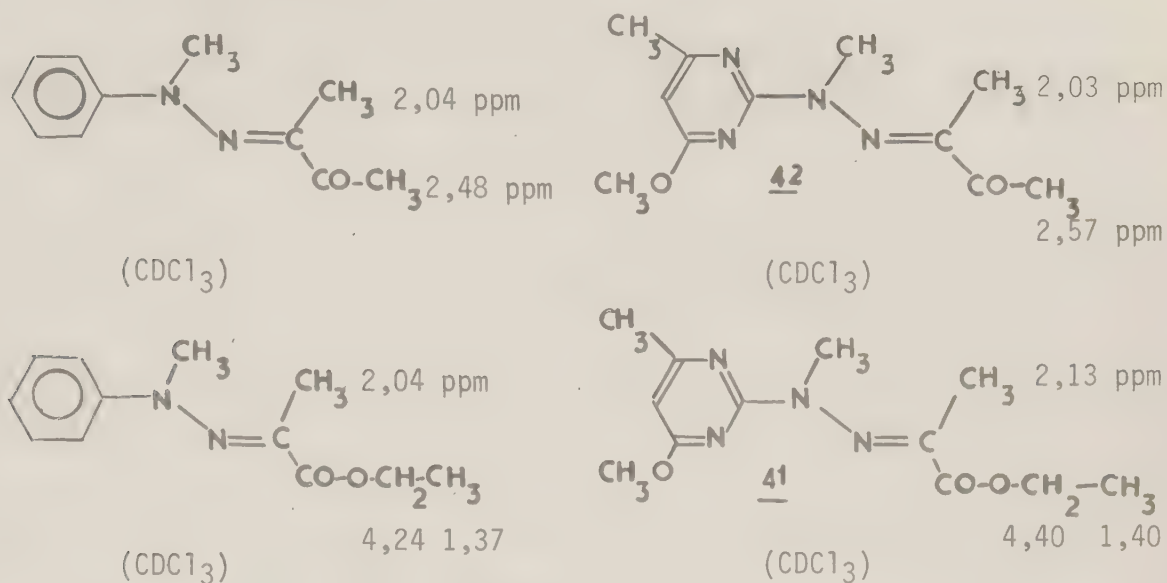
De même, dans le cas de la N-méthylphénylhydrazone de l'acétaldéhyde, le c-méthyle occupant la position anti résonne en R.M.N. et dans CCl_4 à 2,05 ppm (26), quant au proton, il présente un signal à 6,89 ppm.

Nous avons vérifié, que les hydrazones que nous avons préparées présentent également des déplacements comparables pour les C-substituants à ceux des N-phénylméthylhydrazones. Ainsi, la (méthyl-1', isopropylidène-2') hydrazino-2 méthyl-4, méthoxy-6 pyrimidine 36 présente en R.M.N. et dans CDCl_3 deux signaux C- CH_3 à 1,90 et 2,17 ppm. De même, la (méthyl-1', acétylidène-2') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine 38 présente en R.M.N. et dans CDCl_3 deux signaux C- CH_3 et C-H respectivement à 2,10 et 7,13 ppm.



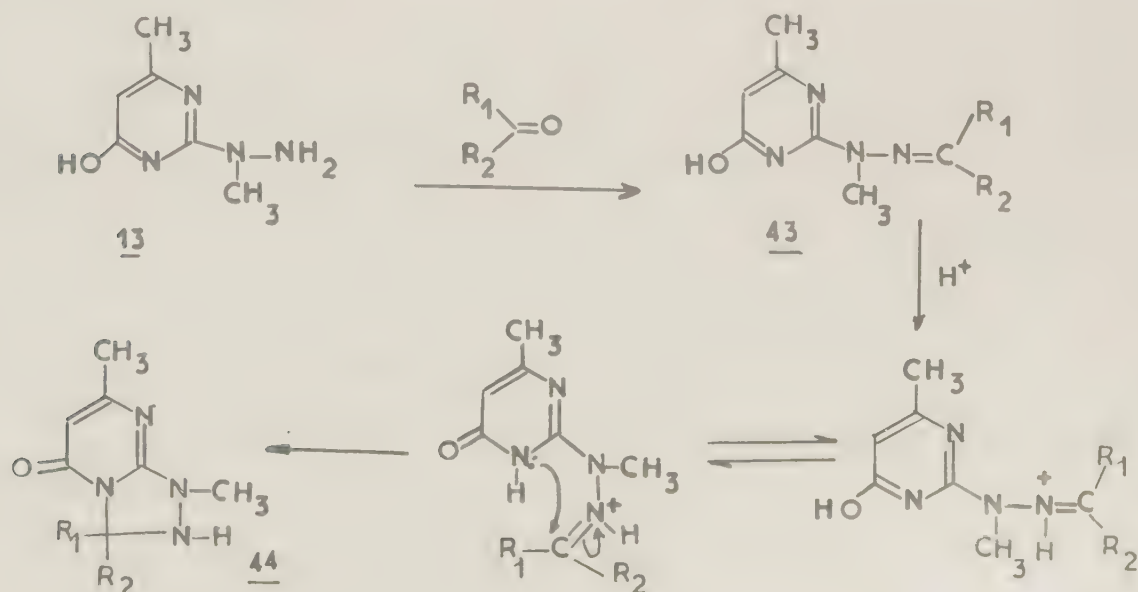
Des analogies se retrouvent également entre la N-méthylphénylhydrazone du diacétyle, la N-méthylphénylhydrazone du piruvate d'éthyle (27) et respectivement la (méthyl-1', acétylacétylidène 2') hydrazino-2 méthyl-4

méthoxy-6 pyrimidine 42 et la (méthyl-1', carbétoxy acétylidène-2') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine 41.



Connaissant les caractéristiques en R.M.N. des (méthyl-1', alkylidène 2') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidines, nous avons étudié la réaction de condensation de la (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 13 avec les composés carbonylés.

Nous avons pu ainsi montrer que les aldéhydes réagissent sur le composé 13 pour conduire aux hydrazones correspondantes 43. Par contre, les cétones, lorsqu'elles ne sont pas désactivées par un groupe phényle, réagissent sur le composé 13 pour conduire à des dérivés bicycliques 44.



Dans le tableau VIII, nous avons réuni les hydrazones 49 que nous avons préparées.

Tableau VIII

Synthèse des (méthyl-1', alkylidène-2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidines 43

Composé carbonylé	Hydrazone obtenue
acétaldéhyde	(méthyl-1' acétylidène-2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine <u>45</u>
benzaldéhyde	(méthyl-1', benzylidène-2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine <u>46</u>
isobutyraldéhyde	(méthyl-1', isobutyridène-2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine <u>47</u>
acétophénone *	(méthyl-1', phénylacétylidène-2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine <u>48</u>

* La similitude des spectres R.M.N. du produit de condensation de l'acétophénone avec le (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 13 et du (méthyl-1', phénylacétylidène-2') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine 37 nous a conduit à proposer la structure hydrazone 48 pour ce produit de condensation.

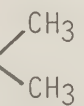
Rappelons d'ailleurs que l'action de l'acétophénone sur le (di-méthyl-1',2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 18 ne conduit pas au composé triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 correspondant.

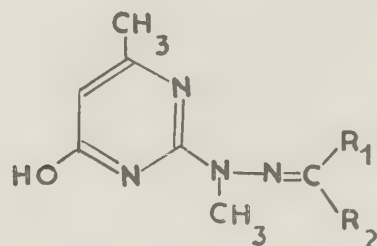
Les hydrazones 45, 46, 47, 48, à reflux dans le xylène avec une trace d'acide paratoluène sulfonique, ne se cyclisent pas. Elles sont isolées de la réaction inchangées

Les spectres R.M.N. des hydrazones que nous avons synthétisées sont rassemblés dans le tableau IX.

Tableau IX

Spectres R.M.N. des (méthyl-1', alkylidène-2') hydrazino-2
méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidines 43

Produit	Solvant	CH ₃	H	N-CH ₃	R ₁	R ₂	
R ₁ = H R ₂ = CH ₃ <u>45</u>	CDCl ₃	2,22 (s)	5,78 (s)	3,47 (s)	7,15 (q) J=5,5 Hz	2,08 (d) J=5,5 Hz	
R ₁ = H R ₂ = C ₆ H ₅ <u>46</u>	CF ₃ CO ₂ H	2,50 (s)	6,23 (s)	3,78 (s)	8,28 (s)	(3H) 7,33-7,67 (m)	(2H) 7,67-8,13 (m)
R ₁ = H R ₂ = C ₆ H ₅ <u>46</u>	DMSO-d ₆	2,17 (s)	5,83 (s)	3,60 (s)	masqué par les phényles	(3H) 7,33-7,77 (m)	(2H) 7,77-8,33 (m)
R ₁ = H R ₂ =  <u>47</u>	CDCl ₃	2,20 (s)	5,73 (s)	3,45 (s)	7,03 (d) J=5 Hz	H 2,63 (m)	CH ₃ 1,17 (d) J=7,5 Hz
R ₁ = CH ₃ R ₂ = C ₆ H ₅ <u>48</u>	CDCl ₃	2,20 (s)	5,70 (s)	3,40 (s)	2,48 (s)	(3H) 7,27-7,60 (m)	(2H) 7,60-7,93 (m)

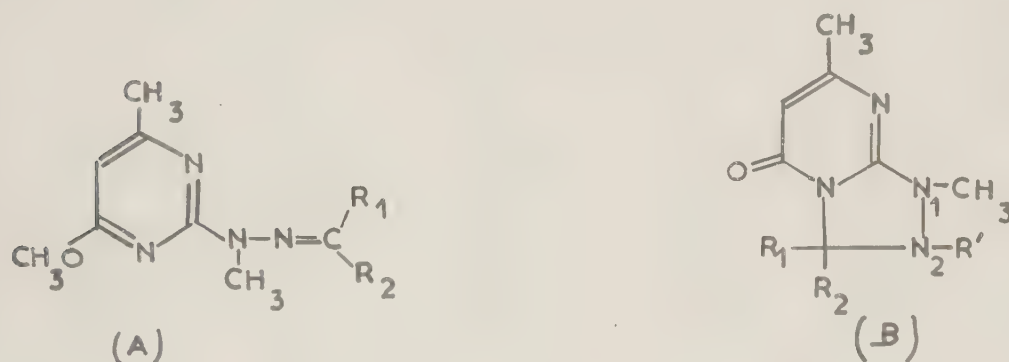
43

Dans le cas de l'acétone et de la cyclohexanone, la réaction avec la (méthyl-1') hydrazino-2, méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 13, conduit à des produits dont l'examen des spectres R.M.N. nous a fait rejeter une structure hydrazone, pour proposer une structure triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 analogue à celle obtenue par action de la (diméthyl-1',2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 18 sur ces mêmes composés carbonylés.

L'action de la cyclohexanone sur le composé 13 conduit au diméthyl-1,7 cyclohexyl-3 triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 49.

De même, la réaction entre l'acétone et le composé 13 conduit au tétraméthyl-1,3,3,7 triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 50.

Dans le schéma suivant, nous rappellerons les deux types de structure hydrazone et triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5.

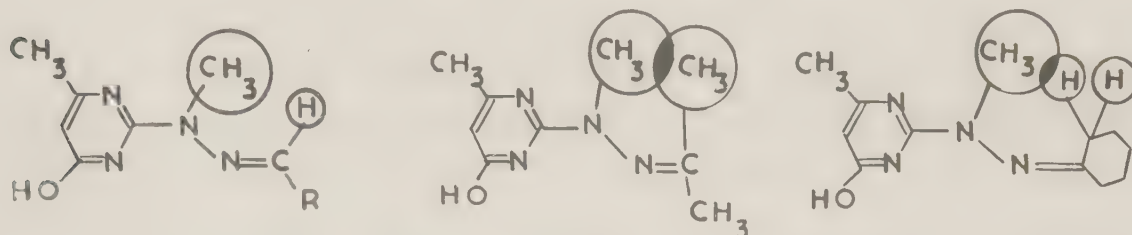


Dans le tableau X, nous avons réuni les spectres R.M.N. des produits obtenus par condensation de l'acétone et de la cyclohexanone sur la (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 13, sur la (diméthyl-1',2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 18 et sur la (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine 31.

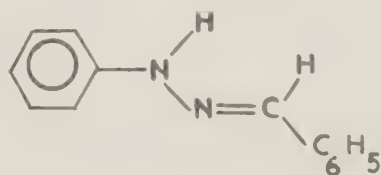
Produit	CH ₃	N ₁ -CH ₃	H	R ₁	R ₂
(méthyl-1', cyclohexylidène-2') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine <u>35</u> (A) $\begin{matrix} R_1 \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix} =$  	2,27	3,35	5,90	(6H) 1,5 - 2,01	(4H) 2,23 - 2,67
diméthyl-1,7 cyclohexyl-3 triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 <u>49</u> (B) $\begin{matrix} R_1 \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix} =$  R' = H	2,17	3,20	5,63	1,67	
triméthyl-1,2,7 cyclohexyl-3 triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 <u>23</u> (B) $\begin{matrix} R_1 \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix} =$  R' = CH₃	2,17	3,20	5,60	1,60	
(méthyl-1', isopropylidène-2') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine <u>36</u> (A) R ₁ = R ₂ = CH ₃	2,28	3,35	5,93	1,90	2,17
tétraméthyl-1,3,3,7 triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 <u>50</u> (B) R ₁ = R ₂ = CH ₃ R' = H	2,12	3,15	5,53	1,68	
pentaméthyl-1,2,3,3,7 triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 <u>24</u> (B) R ₁ = R ₂ = R' = CH ₃	2,17	3,17	5,67	1,70	

La différence de réactivité entre les aldéhydes et les cétones vis-à-vis de la (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 13 semble provenir de la déstabilisation d'une structure coplanaire.

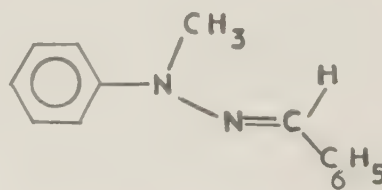
Cette déstabilisation provenant d'une gêne stérique due aux deux groupements $\begin{array}{c} \text{N}- \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ et $\text{C}-\text{CH}_3$ dans le cas de l'acétone ou $\begin{array}{c} \text{N}- \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ et $\text{C}-\text{CH}_2$ dans le cas de la cyclohexanone, tel que nous le représentons ci-dessous.



Un tel effet stérique a d'ailleurs été montré par de nombreux auteurs. Ainsi, DON C. IFFLAND (28) montre que les hydrazones di- ou tri-substituées présentent en ultra-violet aux grandes longueurs d'onde une bande d'intensité élevée. Par contre, le spectre ultra-violet des hydrazones tétrasubstituées présente aux grandes longueurs d'onde une bande dont l'intensité est particulièrement diminuée. Cet effet est considéré comme dû à la gêne stérique.



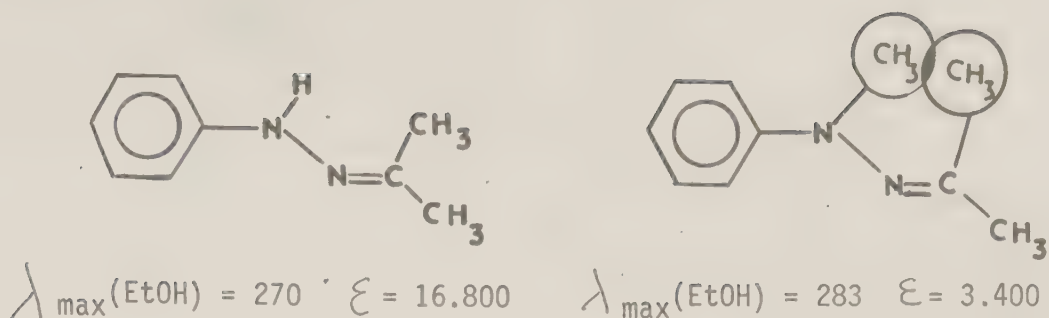
$$\lambda_{\max} (\text{EtOH}) = 344 \quad \epsilon = 24.100$$



$$\lambda_{\max} (\text{EtOH}) = 334 \quad \epsilon = 26200.$$

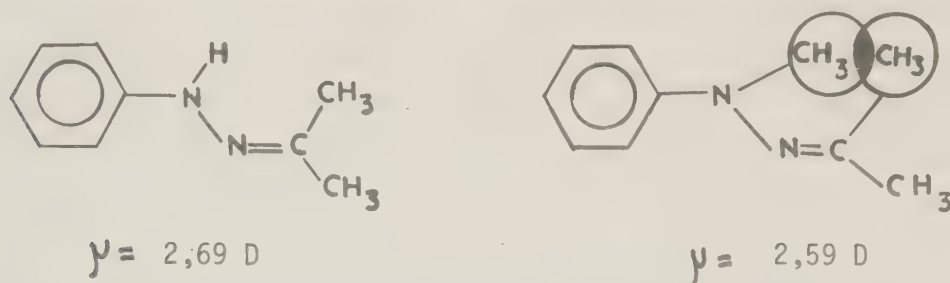
L'effet du méthyle se trouvant sur l'azote est peu sensible dans les hydrazones dérivant des aldéhydes.

Par contre,



La nette diminution du coefficient d'absorption ϵ , par introduction d'un méthyle sur l'azote, traduit la perte de planéité du système, due à l'encombrement stérique entre les deux méthyles.

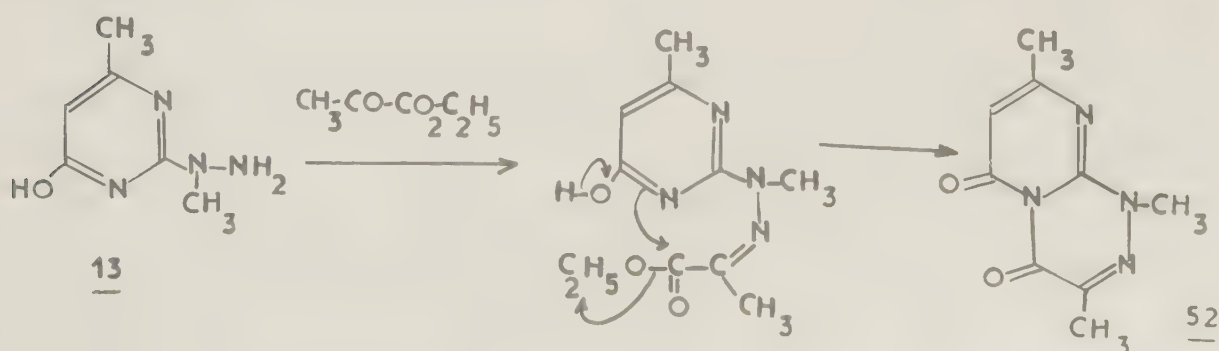
De même, KITAEV et FLEGONTOV (29) montrent que les moments dipolaires des hydrazones tétrasubstituées sont inférieures à ceux des hydrazones trisubstituées, cet effet étant dû à la gêne stérique.



étant donné que la structure coplanaire des hydrazones dérivant des cétones est destabilisée, l'énergie d'activation pour passer à une structure cis sera plus faible que dans le cas des hydrazones dérivant des aldéhydes. Or, rappelons que le passage à une structure cis est la première étape pour la cyclisation en triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5, comme cela est représenté dans le schéma suivant.



Lors de la condensation de la (diméthyl-1',2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 18 avec le pyruvate d'éthyle, nous avons isolé le tétraméthyl-1,2,3,7 carbétoxy-3 triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 26. Comme nous l'avons déjà signalé, l'obtention de ce dérivé s'explique par la présence dans l'intermédiaire hydrozononium d'un carbone électrophile. Par contre, l'addition de la (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 13 sur le pyruvate d'éthyle, conduit à une structure hydrazone intermédiaire où le centre électrophile n'est plus en C^+ de $-\text{N}^+=$ mais sur le carbone carboxylique. Effectivement, si nous n'avons pas pu isoler l'hydrazone nous avons obtenu la triméthyl-1,3,8 dioxo-4,6 dihydro-1,6 4H pyrimidino [2,1-c] triazine-1,2,4 52 résultant de l'attaque de l'azote sur le groupement ester comme cela est explicité dans le schéma suivant :



Ce produit bicyclique se caractérise en R.M.N. et dans CDCl_3 par l'absence de pics dûs à l'éthoxy et par la présence de signaux à :

- 2,27 ppm, dû au CH_3 en -8.
- 5,90 ppm, dû au proton en -7.
- 3,85 ppm, dû au CH_3 en -1.
- 2,33 ppm, dû au CH_3 en -3.

D'autre part, en infra-rouge, ce produit 52 se caractérise par la présence de deux vibrations carbonyles à 1695 cm^{-1} et 1750 cm^{-1} .

Dans le cas de l'addition du diacétyle sur le (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 13 nous nous attendions à obtenir soit une hydrazone analogue à celle obtenue avec le (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine 31, soit une triazolidino [4,3-a] pyrimidinone-5 analogue à celle obtenue avec la (diméthyl-1',2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 18. Cependant, la réaction a conduit à un produit cristallisé dont l'analyse correspond à l'une des deux structures précédentes. Mais, le spectre R.M.N. présente une certaine anomalie. Dans le tableau XI, nous rappellerons les spectres R.M.N. de la tétraméthyl-1,2,3,7 acétyl-3 triazolidino [4,3-a] pyrimidine-5 25, de la (méthyl-1', acétylacétylidène-2') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine 42, du produit de condensation du diacétyle et de 13 : 51.

Tableau XI

Spectres R M.N des composés [25, 42 et 51] dans CDCl_3

Produit	CH_3	H	N- CH_3	R_1	R_2
Tétraméthyl-1,2,3,7 acétyl-3 triazolidino [4,3-a] pyrimidine-5 <u>25</u> $\text{R}_1 = \text{CO}-\text{CH}_3$ $\text{R}_2 = \text{CH}_3$	2,20	5,73	3,10	2,23	1,77
(méthyl-1', acétylacétylidène-2') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine <u>42</u> $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ $\text{R}_2 = \text{CO}-\text{CH}_3$	2,33	6,13	3,63	2,03	2,57
tétraméthyl-1,3,4,8 hydroxy-4 oxo-6 dihydro-1,6 4H pyrimidino [2,1-c] triazine 1,2,4 <u>51</u> $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ $\text{R}_2 = \text{CH}_3$	2,18	5,92	3,58	1,80 ou 2,25	2,25 ou 1,80

Dans le tableau XII, nous donnons les spectres I.R. des produits 25, 42 et 51.

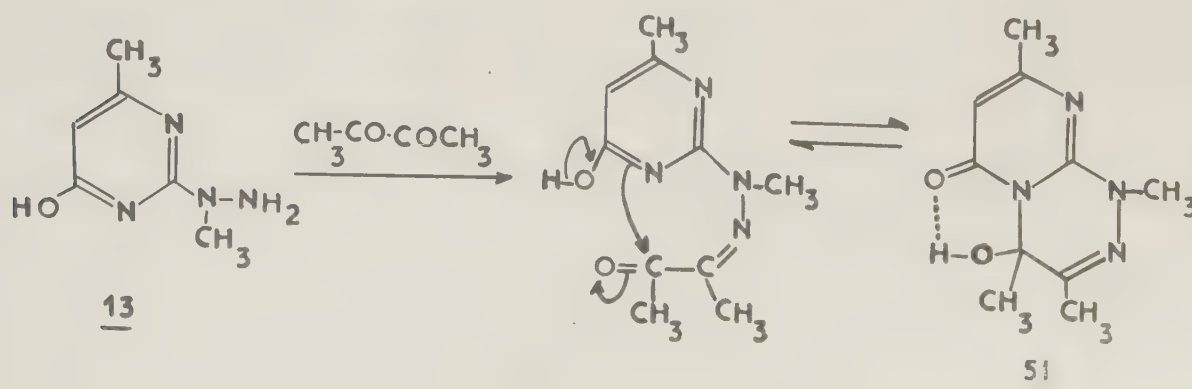
Tableau XII
Spectres I.R. des composés 25, 42, 51.

Produit	Bande carbonyle	
<u>25</u>	$\nu_{C=O} = 1670 \text{ cm}^{-1}$	$\nu_{C=O} = 1720 \text{ cm}^{-1}$
<u>42</u>	$\nu_{C=O} = 1675 \text{ cm}^{-1}$	
<u>51</u>	$\nu_{C=O} = 1650 \text{ cm}^{-1}$	

L'examen des spectres infra-rouge fait apparaître l'absence de bande $\nu_{C=O}$ à 1720 cm^{-1} , ce qui nous permet d'éliminer une structure triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 pour le produit de condensation du diacétyle et de la (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 13

Quant au spectre R.M.N., il présente un signal dû à un méthyle à des champs élevés (1,80 ppm) incompatible avec une structure hydrazone, bien que le N-CH₃ résonne dans la région normalement attendue pour ce type de dérivé.

Il nous a donc semblé vraisemblable de proposer une structure bicyclique alliant certaines caractéristiques des triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 et des hydrazones. Cette structure correspond à une forme carbinolamine que nous représentons dans le schéma suivant :



Cette structure certainement stabilisée par liaison hydrogène, présente effectivement un N-CH₃ comparable à celui d'une hydrazone mais un C-CH₃ porté par un carbone saturé pouvant résonner à des champs assez élevés. Notons toutefois qu'une telle structure carbinolamine peut être en équilibre avec la forme ouverte, c'est-à-dire avec l'hydrazone.

- PARTIE EXPERIMENTALE -

I - ACTION DE LA (DIMETHYL-1',2') HYDRAZINO-2 METHYL-4 HYDROXY-6
PYRIMIDINE 18 SUR LES COMPOSES CARBONYLES

Synthèse de triazolidino [4,3-a] pyrimidones-5 :

Mode opératoire général :

Une mole de (diméthyl-1',2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 18 et une mole de composé carbonylé sont portées 48 heures à reflux dans le xylène avec une trace d'acide paratoluène sulfonique. L'eau formée dans la réaction est captée à l'aide d'une trappe de Dean-Stark. Après distillation du xylène sous pression réduite, l'huile résiduelle est, soit cristallisée, soit chromatographiée. On obtient avec un bon rendement la triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5.

1) (Diméthyl-1',2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 18

On dissout dans l'éthanol à chaud une mole de méthyl-mercapto-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine (30) et l'on ajoute deux moles de diméthyl-1,2 hydrazine. La solution alcoolique est portée à reflux 48 heures. Par refroidissement, la majeure partie de méthyl-mercapto-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine n'ayant pas réagi cristallise dans l'alcool. Après filtration et évaporation de l'alcool, le composé 18 est purifié par chromatographie sur colonne de silice, avec, pour éluant, le mélange alcool-éther : 80-20.

La (diméthyl-1',2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 18 est obtenue avec un rendement de 70 %.

F = 135°.

2) Triméthyl-1,2,7 cyclohexyl-3 triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 23 :

Ce produit est obtenu par condensation de la cyclohexanone et de la (diméthyl-1',2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine selon le mode opératoire que nous avons décrit.

Après distillation du xylène, l'huile résiduelle cristallise dans l'hexane .Le produit est recristallisé dans l'hexane.

$$F = 125^{\circ}.$$

Analyse $C_{13}H_{20}N_4O_1$	Calc. % :	C 62,88	H 8,12	N 22,56
	Tr.	62,37	8,12	22,50

3) Pentaméthyl-1,2,3,3,7 triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 24 :

Ce produit est obtenu par condensation de l'acétone et de la (diméthyl-1',2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 18.

Après distillation du xylène, l'huile résiduelle est reprise par l'éther de pétrole. La fraction insoluble est éliminée (produit de départ) et l'éther de pétrole est évaporé. L'huile obtenue correspond au produit désiré 24, pur.

Analyse $C_{10}H_{16}N_4O_1$	Calc. % :	C 57,67	H 7,74	N 26,90
	Tr.	57,39	7,79	26,80

4) Tétraméthyl-1,2,3,7 acétyl-3 triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 25 :

Ce produit est obtenu par condensation du diacétyl et de la (diméthyl-1',2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 18 dans le benzène à reflux pendant 48 heures, sous azote, avec une trace d'acide paratoluène sulfonique (dans le xylène à reflux pendant 48 heures sous azote, il y a décomposition de la triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 obtenue 25).

Après distillation du benzène, l'huile obtenue est chromatographiée sur colonne d'alumine avec, pour éluant, l'éther.

Analyse $C_{11}H_{16}N_4O_2$	Calc. % :	C 55,92	H 6,83	N 23,71
	Tr.	55,76	6,88	23,56

5) Tétraméthyl-1,2,3,7, carbétoxy-3 triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 26 :

Ce produit est obtenu par condensation du pyruvate d'éthyle et de la (diméthyl-1',2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 18. Le xylène est porté 72 heures à reflux. Après distillation du xylène, l'huile obtenue est chromatographiée sur colonne de silice avec pour éluant l'éther.

Analyse $C_{12}H_{18}N_4O_3$	Calc. % :	C 54,12	H 6,81	N 21,04
	Tr.	54,11	6,84	20,96

6) Triméthyl-1,2,7, phényl-3 triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 27 :

Ce produit est obtenu par condensation de la benzaldéhyde et de la (diméthyl-1',2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 18.

Le xylène est porté à reflux 72 heures. Après distillation du xylène, le produit 27 est cristallisé dans l'hexane. On le recristallise dans le mélange alcool-éther.

$$F = 100^{\circ}.$$

Analyse $C_{14}H_{16}N_4O_1$	Calc. % :	C 65,61	H 6,29	N 21,86
	Tr.	65,48	6,31	21,92

7) Tétraméthyl-1,2,3,7 triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 28 :

Ce produit est obtenu par condensation de l'acétaldéhyde et de la (diméthyl-1',2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 18. Après distillation du xylène, l'huile obtenue est cristallisée dans l'éther de pétrole. On recristallise le produit obtenu 28 dans l'éther de pétrole.

$$F = 70^{\circ}.$$

La tétraméthyl-1,2,3,7 triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 28 est également obtenue par chromatographie sur colonne de silice, avec pour éluant le mélange éther-alcool, 80-20, du produit de condensation du pyruvate d'éthyle et de la (diméthyl-1',2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 18.

Analyse $C_9H_{14}N_4O_1$	Calc. % :	C 55,65	H 7,27	N 28,84
	Tr.	55,52	7,24	28,95

8) Triméthyl-1,2,7 isopropyl-3 triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 29 :

Ce produit est obtenu par condensation de l'isobutyraldéhyde et de la (diméthyl-1',2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 18.

Après distillation du xylène, l'huile résiduelle est distillée sous pression réduite.

$Eb_{0,05 \text{ mm}} = 105^\circ$.

Analyse $C_{11}H_{18}N_4O_1$	Calc. % :	C 59,44	H 8,16	N 25,20
	Tr.	59,26	8,13	25,26

II - ACTION DE LA (METHYL-1') HYDRAZINO-2 METHYL-4 HYDROXY-6
PYRIMIDINE 13 SUR LES COMPOSES CARBONYLES

Mode opératoire général :

Une mole de (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 13 et une mole de composé carbonylé sont portées 48 heures à reflux dans le xylène avec une trace d'acide paratoluène sulfonique. L'eau formée dans la réaction est captée à l'aide d'une trappe de Dean-Stark. Après distillation du xylène sous pression réduite, l'huile résiduelle est cristallisée dans l'éther

A) Synthèse de (méthyl-1', alkylidène-2') hydrazino-2
méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidines :

1) (Méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 13 :

a) On dissout dans l'éthanol à chaud une mole de méthylmercapto-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine (30) et l'on ajoute deux moles de méthylhydrazine. La solution alcoolique est portée 48 heures à reflux. Par refroidissement, la majeure partie du méthylmercapto-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine

n'ayant pas réagi cristallise dans l'alcool.

Après filtration et évaporation de l'alcool, l'huile résiduelle cristallise dans l'éther. L'hydrazine est recristallisée dans l'alcool.

$$F = 190^{\circ}.$$

b) On dissout 5 g de méthylmercapto-2 hydroxy-6 méthyl-4 pyrimidine dans 25 ml d'alcool ; on ajoute une solution de 5 g de sulfate de méthylhydrazine et de 2,78 g de NaOH dans 6 ml d'eau et on chauffe au bain-marie pendant 20 heures. Ce mélange est évaporé à sec et après addition d'eau, réévaporé à sec. Le résidu est extrait avec de l'alcool absolu puis, par concentration de la solution alcoolique, on obtient des cristaux. Le produit est recristallisé dans l'alcool absolu.

$$F = 187-189^{\circ} (14)$$

2) (Méthyl-1', acétylidène-2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 45 :

Ce produit est obtenu par condensation de l'acétaldéhyde et de 1a (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 13.

Après distillation du xylène, l'huile résiduelle cristallise dans l'éther. On recristallise le produit obtenu dans le mélange alcool-éther.

$$F = 153^{\circ}$$

Le rendement est de 70 %.

Analyse $C_8H_{12}N_4O_1$	Calc. % :	C 53,32	H 6,71	N 31,09
	Tr.	53,18	6,74	30,98

3) (Méthyl-1', benzylidène-2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 46 :

Ce produit est obtenu par condensation de la benzaldéhyde et de 1a (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 13.

L'hydrazone cristallise dans le xylène à froid. Après avoir été filtré, le produit est recristallisé dans la pyridine.

$$F = 240^{\circ}.$$

Rendement : 75 %.

L'hydrazone est insoluble dans l'éther, le chloroforme, le méthanol et l'éthanol à chaud.

Analyse $C_{13}H_{14}N_4O_1$	Calc. % :	C 64,45	H 5,82	N 23,12
	Tr.	64,28	5,84	23,03

4) (Méthyl-1', isobutylidène-2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 47

Ce produit est obtenu par condensation de l'isobutyraldéhyde et de 1a (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 13.

Le xylène est porté à reflux 24 heures puis il est distillé. L'huile résiduelle cristallise dans l'éther. L'hydrazone obtenue est recristallisée dans le mélange éthanol-éther.

$F = 120^{\circ}$.

Le rendement obtenu est de 70 %.

Analyse $C_{10}H_{16}N_4O_1$	Calc. % :	C 57,67	H 7,74	N 26,90
	Tr.	57,67	7,72	26,86

5) (Méthyl-1', phénylacétylidène-2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 48 :

Le produit est obtenu par condensation de l'acétophénone et de 1a (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 13.

Le xylène est porté 72 heures à reflux puis il est distillé. L'huile résiduelle cristallise dans l'éther. L'hydrazone obtenue 48 est recristallisée dans l'éthanol.

$F = 172^{\circ}$.

Le rendement est de 50 %.

Analyse $C_{14}H_{16}N_4O_1$	Calc. % :	C 65,61	H 6,29	N 21,86
	Tr.	65,49	6,31	21,77

B) Synthèse de triazolidino [4,3-a] pyrimidones-5.

1) Diméthyl-1,7 cyclohexyl-3 triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 49 :

Ce produit est obtenu par condensation de la cyclohexanone et de la (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 13.

Après distillation du xylène, l'huile résiduelle est cristallisée dans l'éther.

Le produit 49 est recristallisé dans le mélange éther-éthanol.

$$F = 144^{\circ}.$$

Le rendement est de 75 %.

Analyse $C_{12}H_{18}N_4O_1$	Calc. % :	C 61,52	H 7,74	N 6,83
	Tr.	61,54	7,74	6,86

2) Tétraméthyl-1,3,3,7 triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 50 :

Ce produit est obtenu par condensation de l'acétone et de la (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 13.

Le xylène est porté à reflux 72 heures puis il est distillé. L'huile résiduelle est chromatographiée sur colonne de silice en utilisant comme éluant le mélange éther-éthanol : 80-20.

La triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 50 peut également être distillée.

$$Eb_{0,1 \text{ mm}} = 140^{\circ}.$$

Le rendement obtenu est de 60 %.

Analyse $C_9H_{14}N_4O_1$	Calc. % :	C 55,65	H 7,27	N 28,84
	Tr.	55,74	7,30	28,72

C) Synthèse de pyrimidino [2,1-c] triazine-1,2,4.

1) Triméthyl-1,3,8 dioxo-4,6 dihydro-1,6 4H pyrimidino [2,1-c] triazine-1,2,4
52 :

Ce produit est obtenu par condensation du pyruvate d'éthyle et de la (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 13.

Le xylène est porté à reflux 72 heures puis il est distillé.
L'huile résiduelle est cristallisée dans l'éther.

Le produit obtenu 52 est recristallisé dans l'éthanol.

$$F = 166^{\circ}.$$

Le rendement est de 50 %.

Analyse $C_9H_{10}N_4O_2$	Calc. % :	C 52,42	H 4,89	N 27,17
	Tr.	52,23	4,88	27,25

2) Tétraméthyl-1,3,4,8 hydroxy-4 oxo-6 dihydro-1,6 4H pyrimidino [2,1-c]
triazine-1,2,4 51.

Ce produit est obtenu par condensation du diacétyle et de la (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine 13.

Le xylène est porté 24 heures à reflux puis il est distillé.
L'huile résiduelle cristallise dans l'éther.

Le produit obtenu 51 est recristallisé dans l'éther.

$$F = 85^{\circ}.$$

Le rendement est de 70 %.

Analyse $C_{10}H_{14}N_4O_2$	Calc. % :	C 54,02	H 6,35	N 25,21
	Tr .	53,92	6,31	25,28

III - ACTION DE LA (METHYL-1') HYDRAZINO-2 METHYL-4 METHOXY-6 PYRIMIDINE 31 SUR LES COMPOSES CARBONYLES

Synthèse de (méthyl-1', alkylidène-2') hydrazino-2 méthyl-4
méthoxy-6 pyrimidines :

Mode opératoire général :

A une mole de (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine 31 en solution dans le benzène, on ajoute une mole de composé carbonylé. Le mélange réactionnel est agité un certain temps puis l'eau formée dans la réaction est captée à l'aide d'une trappe de Dean-Stark. Le benzène est évaporé et l'huile résiduelle distillée dans la plupart des cas.

L'hydrazone est obtenue avec un bon rendement.

1) (Méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine 31 :

α) méthyl-4 dichloro-2,6 pyrimidine (32)

50 g de méthyluracyl (31) sont agités pendant 1/2 heure dans une solution de POCl_3 à reflux. On obtient une solution jaune claire. La moitié du POCl_3 est distillée à 70° sous pression réduite. L'huile jaune rouge, restante, est versée sur de la glace. La phase aqueuse est extraite à l'éther. Les extraits étherés sont séchés sur SO_4Na_2 et l'éther évaporé. L'huile résiduelle est distillée.

$\text{Eb}_{18,5 \text{ mm}} = 108^\circ$.

F = $46-47^\circ$.

β) chloro-2 méthoxy-6 méthyl-4 pyrimidine (14) :

On dissout 4,65 g de Na dans 120 ml de MeOH anhydre et on ajoute lentement en une heure une solution de 32,6 g (0,2 mole) de méthyl-4 dichloro 2,6 pyrimidine dans 70 ml de MeOH. La température est maintenue entre 20° et 25° . On agite encore 3/4 d'heure et le méthanol est distillé après que l'on ait filtré la solution méthanolique.

Puis on ajoute 100 ml d'éther anhydre afin de précipiter tout le

chlorure de sodium qui s'est formé dans la réaction. On filtre et on concentre le filtrat. L'huile résiduelle est distillée sous vide.

$$E_{b20 \text{ mm}} = 120^{\circ}.$$

On obtient 30 g de chloro-2 méthoxy-6 méthyl-4 pyrimidine.

8) (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine 31 :

A une mole de chloro-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine en solution dans l'éthanol, on ajoute deux moles de méthylhydrazine. La solution alcoolique est portée 8 heures à reflux puis l'alcool est évaporé. Le résidu est repris par l'éther anhydre. Le chlorhydrate de méthylhydrazine formé dans la réaction cristallise. On le filtre et on concentre le filtrat. L'huile résiduelle est chromatographiée sur colonne d'alumine. L'éluant utilisé est le mélange éther-éther de pétrole : 50-50.

Le rendement est de 50 %.

Spectre R.M.N. dans CDCl_3 :

CH_3 en -4 à 2,28 ppm, OCH_3 en -6 à 3,90 ppm ; H en -5 à 5,83 ppm, N- CH_3 à 3,37 ppm.

2) (Méthyl-1', cyclohexylidène-2') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine 35 :

Ce produit est obtenu par condensation de la cyclohexanone et de la (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine 31. La solution benzénique est agitée 12 heures à température ambiante. Le benzène est évaporé et l'huile résiduelle distillée sous vide.

$$E_{b0,1 \text{ mm}} = 130^{\circ}.$$

Analyse $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_1$	Calc. % :	C 62,88	H 8,12	N 22,56
	Tr.	62,65	8,14	22,59

3) (Méthyl-1', isopropylidène-2') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine 36 :

Ce produit est obtenu par condensation de l'acétone et de la (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine 31. La solution

benzénique est agitée 12 heures à température ambiante. Le benzène est évaporé et l'huile résiduelle distillée.

$E_{b0,1 \text{ mm}} = 93^\circ$.

Analyse $C_{10}H_{16}N_4O_1$	Calc. % : C 57,67	H 7,74	N 26,90
	Tr. 57,36	7,76	26,97

4) (Méthyl-1', phénylacétylidène-2') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine 37 :

Ce produit est obtenu par condensation de l'acétophénone et de la (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine 31 dans le xylène à reflux pendant 48 heures. Le xylène est évaporé sous vide et l'huile résiduelle distillée.

$E_{b0,1 \text{ mm}} = 190^\circ$

Analyse $C_{15}H_{18}N_4O_1$	Calc. % : C 66,65	H 6,71	N 20,72
	Tr. 66,83	6,69	20,64

5) (Méthyl-1', acétylidène-2') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine 38 :

Ce produit est obtenu par condensation de l'acétaldéhyde et de la (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine 31. La solution benzénique est agitée 6 heures à température ambiante. Le benzène est évaporé et l'huile résiduelle distillée.

$E_{b0,1 \text{ mm}} = 118^\circ$.

Analyse $C_9H_{14}N_4O_1$	Calc. % : C 55,65	H 7,27	N 28,84
	Tr. 55,54	7,25	28,96

6) (Méthyl-1', benzyldène-2') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine 39 :

Ce produit est obtenu par condensation de la benzaldéhyde et de la (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine 31. La solution benzénique est portée 24 heures à reflux puis le benzène est évaporé. L'huile résiduelle cristallise dans l'éther de pétrole.

L'hydrazone est recristallisée dans l'éther.

$$F = 67^{\circ}.$$

Analyse $C_{14}H_{16}N_4O_1$	Calc. % :	C 65,61	H 6,29	N 21,86
	Tr.	65,74	6,27	21,79

7) (Méthyl-1', isobutylidène-2') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine 40

Ce produit est obtenu par condensation de l'isobutyraldéhyde et de 1a (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine 31. La solution benzénique est agitée 16 heures à température ambiante. Le benzène est évaporé et l'huile résiduelle distillée.

$$Eb_{0,1 \text{ mm}} = 125^{\circ}.$$

Analyse $C_{11}H_{18}N_4O_1$	Calc. % :	C 59,44	H 8,16	N 25,20
	Tr.	59,21	8,18	25,29

8) (Méthyl-1', carbétoxy acétylidène-2') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine 41 :

Ce produit est obtenu par condensation du pyruvate d'éthyle et de 1a (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine 31. La solution benzénique est portée 6 heures à reflux. Après évaporation du xylène, l'huile résiduelle est distillée.

$$Eb_{0,1 \text{ mm}} = 110^{\circ}.$$

9) (Méthyl-1', acétylacétylidène-2') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine 42 :

Ce produit est obtenu par condensation du diacétyle et de 1a (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 méthoxy-6 pyrimidine 31. La solution benzénique est agitée 24 heures à température ambiante. Après évaporation du benzène, l'huile résiduelle cristallise dans l'éther de pétrole.

L'hydrazone est recristallisée dans l'éther de pétrole.

$$F = 55^{\circ}.$$

Analyse $C_{11}H_{16}N_4O_2$	Calc. % :	C 55,92	H 6,83	N 23,71
	Tr.	55,77	6,86	23,82

B I B L I O G R A P H I E

- 1) B. ROBINSON, Chem. Rev., 1963, 63, 373.
1969, 69, 227.
- 2) J. BUCKINGHAM, Quart Rev., 1969, 23, 27.
- 3) N.P. BUU HOI, P. JACQUIGNON et Mme O. PERRIN-ROUSSEL, Bull. Soc. chim., 1965, p. 2849.
- 4) G.S. BAJWA et R.K. BROWN, Canad. J. chem., 1968, 46, 1927.
- 5) G.S. BAJWA et R.K. BROWN, Canad. J. chem., 1968, 46, 3105.
- 6) F.P. ROBINSON et R.K. BROWN, Canad. J. chem., 1964, 42, 1940.
- 7) J.P. CHAPELLE, J. ELGUERO, R. JACQUIER et G. TARRAGO, Bull. Soc. chim., 1970, p. 240.
- 8) W. SUCROW, Chimia, 1969, 23, 36.
- 9) G.E. FICKEN et J.D. KENDALL, J. chem. Soc., 1959, p. 3202.
- 10) P.A. CROOKS et B. ROBINSON, Canad. J. chem., 1969, 47, 2061.
- 11) R. HERBERT et D.G. WIBBERLEY, J. chem. Soc. (c) 1969, p. 1505.
- 12) R. ROBINSON et H. SUGENOME, J. chem. Soc., p. 293, 1932.
- 13) F.J. EVANS, G.G. LYLE, J. WATKINS et R.E. LYLE, J. org. chem., 27, 1553, 1962.
- 13) W.E. NOLAND et F.J. BAUDE, J. org. chem., 31, 3321, 1966.
- 14) H. VANDERHAEGHE et M. CLAISEN, Bull. Soc. chim. Belg., 68, 30-46, 1959.
- 15) D. LIBERMANN et R. JACQUIER, Bull. Soc. chim., 1961, p. 383.
- 16) C.F.H. ALLEN, H.R. BEILFUS, D.M. BURNES, G.A. REYNOLDS, J.F. TINKER et J. VAN ALLAN, J. org. chem., 1959, 24, 787.
- 17) C. BULOW, Ber., 1909, 42, 2555.
- 18) C. BULOW, Ber., 1909, 42, 4638.
- 19) E.J. BIRR et W. WALTER, Ber., 1953, 86, 1401.
- 20) L.A. WILLIAMS, J. chem. Soc., 1960, p. 1829.
- 21) R.G.N. SPICKETT et S.H.B. WRIGHT, J. chem. Soc., 1967, p. 498.
- 22) D.D. PERRIN et I.H. PITMAN, Aust. J. chem., 1965, 18, 471.
- 23) G.W. MILLER et F.L. ROSE, J. chem. Soc., 1966, p. 2038.

- 26) G.J. KARABATSOS et K.L. KRUMEL, T. 1967, vol. 23, p. 1097 à 1105.
- 27) J. ELGUERO, R. JACQUIER et G. TARRAGO, Bull. Soc. chim., 1966, p. 2981.
- 28) Dan C. IFFLAND, M.P. Mc ANENY, et D.J. WEBER, J. chem. Soc., 1969, p. 1703.
- 29) YU P. KITAEV, S.A. FLEGONTOV et T.V. TROEPOL'SKAYA, Izv Akad. Nauk. S.S.S.R. Ser. Khim., 1966 (12), 2086. C.A. 67, 58196 t, 1967.
- 30) List. Ann. 236, 12.
- 31) J.J. DONLEAVY et M.A. KISE, Organic syntheses, vol. II, p. 422,
- 32) GABRIEL et COLMAN, Ber. 32, 1525 (1899).
-

C O N C L U S I O N

Dans une première partie, nous avons étudié l'action des β chloro-époxydes sur les hydrazines NN' disubstituées afin d'obtenir des hydroxy-4 pyrazolidines. Si cette réaction est déjà connue dans le cas de l'épichlorhydrine, nous l'avons étendue à des β chloroépoxydes substitués dont nous avons mis au point la synthèse par époxydation de la liaison éthylène des chloroalcènes correspondants. Après une étude théorique de la stéréochimie de la réaction de condensation des β chloroépoxydes sur les hydrazines NN' disubstituées, nous avons pu montrer que le problème de l'orientation et du sens de l'attaque était très complexe et dans notre travail, nous avons abordé l'aspect stéréochimique des produits finaux.

En ce qui concerne l'action des époxycétone sur les hydrazines NN' disubstituées, nous avons pu isoler de nouveaux produits : des composés mésoïoniques inconnus jusqu'ici dans la série pyrazolique. Ces dérivés sont d'autant plus intéressants que la chimie des sydnones et autres composés mésoïoniques a connu un grand développement ces dernières années et s'est avérée très riches en possibilité réactionnelle.

Ces composés mésoïoniques : les anhydrohydroxy-4 pyrazoliums représentent le degré d'oxydation supérieur des pyrazolidones-4. Il était donc normal que leur réduction par l'hydrure de lithium aluminium conduise aux pyrazolidones-4 dont la synthèse était particulièrement intéressante. En effet, tant les pyrazolidones-3 que les pyrazolidones-5 présentent un carbonyle de type amide donc peu réactif, il n'en est pas de même pour ces nouveaux composés où le carbonyle étant de type aliphatique, aurait pu servir de réactif vis-à-vis des agents nucléophiles et conduire ainsi à de nouveaux composés aza-analogues à ceux couramment obtenus avec les cétones de type cyclopentanone. Cependant, nous avons montré que ces pyrazolidones-4 possèdent

un carbonyle très peu réactif traduisant une faible polarisation de ce dernier, vraisemblablement due à la tension imposée par le cycle.

Si nous n'avons pu avancer dans cette voie, nous avons par contre étudié la réactivité des composés mésoioniques et particulièrement la méthylation par l'iodure de méthyle. Nous avons ainsi obtenu les iodures de méthoxy-4 pyrazolium dont la réduction a conduit à des méthoxy-4 pyrazolines-3 le perchlorate de ces dernières étant alors réduit en méthoxy-4 pyrazolidine.

Dans une seconde partie, nous nous sommes intéressés à l'action des hydrazino-2 pyrimidines sur les composés carbonylés. Cette réaction très étudiée dans la série des hydrazino-2 pyridines, conduit par une réaction de Fischer à des aza indoles.

La présence d'un azote en position -3 de l'hydrazino-2 pyrimidine oriente la réaction de condensation dans un sens différent de celui observé pour les hydrazino-2 pyridines.

Ainsi la (diméthyl-1',2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine réagit sur les composés carbonylés pour conduire à des triazolidino [4,3-a] pyrimidones-5. La cyclisation est favorisée par la présence d'un carbone très électrophile en δ de $-\overset{+}{N}$ dans la structure hydrazononium intermédiaire. Ceci est un exemple supplémentaire de la réactivité d'un tel carbone.

Par contre, comme nous l'avons prévu, l'action de la (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine sur les composés carbonylés devait conduire dans la plupart des cas à l'hydrazone correspondante. L'absence d'un carbone électrophile dans l'hydrazone, rendant la cyclisation en triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5 plus difficile.

Cependant, la condensation de la (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine sur l'acétone et la cyclohexanone devait permettre l'obtention de triazolidino [4,3-a] pyrimidone-5. Comme nous l'avons discuté, l'introduction d'une gêne stérique dans la structure trans planaire des hydrazones dérivant de ces cétones diminue l'énergie d'activation nécessaire à l'isomérisation en composé cis et rend compte de la facilité de cyclisation de ces dérivés.

Enfin, nous avons étudié quelques cas particuliers, à savoir l'action de la (méthyl-1') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine sur le diacétyle et le pyruvate d'éthyle, ce qui nous a permis d'obtenir des composés bicycliques à six chaînons.

Vu et permis d'imprimer,
Montpellier, le

Le Président de l'Université des
Sciences et Techniques du Languedoc.

ACADÉMIE DE MONTPELLIER
UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES DU LANGUEDOC

**SYNTHESE ET ETUDE PHYSICOCHIMIQUE
DES HYDROXY-4 PYRAZOLIDINES,
PYRAZOLINES-3 ET PYRAZOLIUMS**

THESE

présentée à l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc
pour obtenir le grade de Docteur-Ingénieur
(Mention : CHIMIE ORGANIQUE)

par

Eugène HENRY

Maître ès Sciences

Ingénieur E.N.S.C.M.

Soutenue le 19 juin 1973 devant la Commission d'Examen

JURY : M.M. R. JACQUIER, Président
L. GIRAL, }
Y. PIETRASANTA } Assesseurs

